

A maneira inteligente de estudar

Student Consult

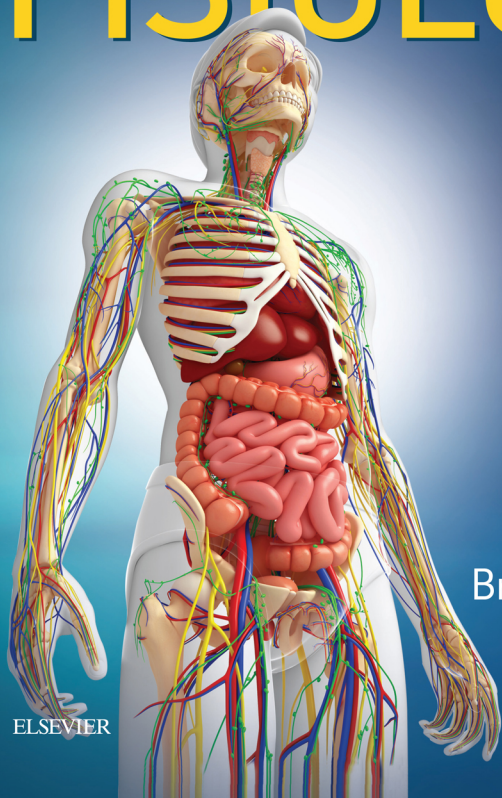
BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

Tradução da
7ª Edição

Bruce M. **Koeppen**
Bruce A. **Stanton**

ELSEVIER



Berne & Levy Fisiologia

SÉTIMA EDIÇÃO

Editores

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean

Frank H. Netter MD School of Medicine

Quinnipiac University

Hamden, Connecticut

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor

Microbiology, Immunology e Physiology

Director of the Lung Biology Center

Geisel School of Medicine at Dartmouth

Hanover, New Hampshire

ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Revisão Científica

Dedicatória

Autores das Seções

Conselho de Revisores

Prefácio

Seção 1: Fisiologia Celular

1: Princípios da Função da Célula e da Membrana

Visão Geral das Células Eucarióticas

Transporte Vesicular

Gradiente Eletroquímico

Osmose e Pressão Osmótica

2: Homeostase: Volume e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

Conceito de Estado Estacionário

Volumes e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

Manutenção da Homeostase Celular

Princípios do Transporte Epitelial

3: Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

Comunicação Célula-Célula

Receptores

Receptores e Vias Transdutoras de Sinal

Regulação da Expressão Gênica por Vias de Transdução de Sinal

Seção 2: O Sistema Nervoso

4: O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas

Componentes Celulares do Sistema Nervoso

O Sistema Nervoso Periférico

O Sistema Nervoso Central

Reações do Tecido Nervoso à Lesão

5: Geração e Condução de Potenciais de Ação

Potenciais de Membrana

Resposta Supraliminar: O Potencial de Ação

Condução dos Potenciais de Ação

6: Transmissão Sináptica

Sinapses Elétricas

Sinapses Químicas

Integração Sináptica

Modulação da Atividade Sináptica

Neurotransmissores

Receptores de Neurotransmissores

7: O Sistema Somatossensorial

Subdivisões do Sistema Somatossensorial

Tato Discriminativo e Propriocepção

Áreas Somatossensoriais Talâmicas e Corticais

Sensibilidades Dolorosa e Térmica

Transdução no Sistema Somatossensorial

Controle Centrífugo da Sensibilidade Somática

8: Os Sentidos Especiais

O Sistema Visual

Os Sistemas Auditivo e Vestibular

Os Sentidos Químicos

9: Organização da Função Motora

Princípios de Organização da Medula Espinal

Vias Motoras Descendentes

Controle da Postura e do Movimento pelo Tronco Encefálico

Controle Motor pelo Córtex Cerebral

Controle Motor pelo Cerebelo

Controle Motor pelos Núcleos da Base

Movimentos Oculares

10: Funções Integrativas do Sistema Nervoso

O Córtex Cerebral

11: O Sistema Nervoso Autônomo e Seu Controle Central

Organização do Sistema Nervoso Autônomo

Gânglios Autônomos

Neurotransmissores

Controle Central da Função Autônoma

Seção 3: Músculo

12: Fisiologia do Músculo Esquelético

- Fisiologia do Músculo Esquelético
- Organização do Músculo Esquelético
- Controle da Atividade do Músculo Esquelético
- Tipos de Músculo Esquelético
- Modulação da Força de Contração
- Modulação da Força por Arco Reflexo
- Tônus do Músculo Esquelético
- Fontes de Energia durante a Contração
- Débito de Oxigênio
- Fadiga
- Crescimento e Desenvolvimento
- Desnervação, Reinervação e Inervação Cruzada
- Resposta ao Exercício
- Dor Muscular de Início Tardio
- Propriedades Biofísicas do Músculo Esquelético

13: Músculo Cardíaco

- Organização Básica das Células Musculares Cardíacas
- Controle da Atividade do Músculo Cardíaco
- Regulação da Força de Contração
- Metabolismo Muscular Cardíaco
- Hipertrofia do Músculo Cardíaco

14: Músculo Liso

- Visão Geral do Músculo Liso
- Estrutura das Células Musculares Lisas
- Controle da Atividade do Músculo Liso
- Inervação do Músculo Liso
- Regulação da Contração
- Regulação da Concentração de Cálcio Mioplasmática
- Desenvolvimento e Hipertrofia
- Funções Sintéticas e Secretoras
- Propriedades Biofísicas do Músculo Liso

Seção 4: O Sistema Cardiovascular

15: Visão Geral da Circulação

- O Coração
- O Circuito Cardiovascular
- Vasos Sanguíneos

16: Elementos da Função Cardíaca

- Propriedades Elétricas do Coração

Condução nas Fibras Cardíacas

Excitabilidade Cardíaca

Efeitos da Duração do Ciclo

Estimulação Natural do Coração e o Eletrocardiograma

Eletrocardiografia

Arritmias

A Bomba Cardíaca

17: Propriedades da Vasculatura

Hemodinâmica

O Sistema Arterial

O Sistema Venoso

Microcirculação e Sistema Linfático

Circulação Coronariana

Circulação Cutânea

Circulação do Músculo Esquelético

Circulação Encefálica

Circulação Intestinal

Circulação Hepática

Circulação Fetal

18: Regulação do Coração e dos Vasos

Regulação da Frequência Cardíaca e Desempenho Miocárdico

Controle Nervoso da Frequência Cardíaca

Regulação do Desempenho do Miocárdio

Regulação da Circulação Periférica

19: Controle Integrado do Sistema Cardiovascular

Regulação do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial

Curva da Função Vascular

Relação entre a Curva da Função Cardíaca e a Curva da Função Vascular

Um Modelo Teórico Mais Completo: O Sistema de Duas Bombas

Papel da Frequência Cardíaca no Controle do Débito Cardíaco

Fatores Auxiliares que Afetam o Sistema Venoso e o Débito Cardíaco

Interação dos Fatores Centrais e Periféricos no Controle da Circulação

Seção 5: O Sistema Respiratório

20: Introdução ao Sistema Respiratório

Relações Anatômicas das Estruturas/Funções Pulmonares

Sistemas Circulatórios nos Pulmões

Inervação

Embriologia, Desenvolvimento, Envelhecimento e Reparo dos Pulmões

21: Mecânica Estática dos Pulmões e da Parede Torácica

Pressões no Sistema Respiratório

Como é Criado um Gradiente de Pressão

Volumes Pulmonares e Suas Aferições

Aferição dos Volumes Pulmonares

Determinantes do Volume Pulmonar

Relações Pressão-Volume

Complacência Pulmonar

Tensão Superficial e Surfactante

22: Mecânica Dinâmica dos Pulmões e da Parede Torácica

Mecânica Dinâmica dos Pulmões

Trabalho Respiratório

23: Ventilação, Perfusão e Relações Ventilação/Perfusão

Ventilação

Ventilação do Espaço Morto: Anatômico e Fisiológico

Ventilação Alveolar

Resistência Vascular Pulmonar

Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Regulação Ativa do Fluxo Sanguíneo

Relações Ventilação/Perfusão

Hipoxemia, Hipoxia e Hiper carbida do Sangue Arterial

Baixa Ventilação/Perfusão

Hipoventilação Alveolar

Anormalidades de Difusão

Mecanismos da Hiper capnia

Efeito do Conteúdo de Oxigênio a 100% sobre as Anormalidades dos Gases do Sangue Arterial

Diferenças Regionais

24: Transportes de Oxigênio e de Dióxido de Carbono

Difusão Gasosa

Transporte de Oxigênio

Transporte de Dióxido de Carbono

Regulação da Concentração de Íon Hidrogênio e Equilíbrio Ácido-Base

Curva de Dissociação do Dióxido de Carbono

25: Controle da Respiração

Controle Ventilatório: Visão Geral

Resposta ao Dióxido de Carbono

Controle da Ventilação: Os Detalhes

Exercício

Anormalidades no Controle da Respiração

26: Funções Não Fisiológicas dos Pulmões: Defesa do Hospedeiro e Metabolismo

Defesa do Hospedeiro

Sistema Imune das Mucosas: Imunidades Adaptativa e Inata

As Células Epiteliais e a Microbiota Comensal Protegem o Lúmen das Vias Aéreas

Manifestações Clínicas Associadas a Anormalidades nas Imunidades Adaptativa e Inata das Mucosas

Seção 6: Fisiologia Gastrintestinal

27: Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação no Trato Gastrintestinal

Anatomia Funcional

Mecanismos Reguladores do Trato Gastrintestinal

Resposta do Trato GI a uma Refeição

28: Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada a uma Refeição

Fases Cefálica e Oral

Fase Esofágica

29: Fase Gástrica da Resposta Integrada a uma Refeição

Anatomia Funcional do Estômago

Secreção Gástrica

Digestão no Estômago

Motilidade Gastrintestinal

Motilidade Gástrica

30: Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada a uma Refeição

Esvaziamento Gástrico na Fase do Intestino Delgado

Assimilação de Carboidratos

Assimilação de Proteínas

Absorção de Peptídeos e Aminoácidos

Assimilação de Lipídeos

Secreção e Absorção de Água e Eletrólitos

Absorção de Minerais e Vitaminas Hidrossolúveis

Padrões Motores do Intestino Delgado

31: Fase Colônica da Resposta Integrada a uma Refeição

Visão Geral do Intestino Grosso

32: Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado

Visão Geral do Fígado e Suas Funções

Características Estruturais do Fígado e do Sistema Biliar

Formação e Secreção da Bile

Processamento da Amônia pelo Fígado

Avaliação Clínica da Função Hepática

Seção 7: O Sistema Renal

33: Elementos da Função Renal

Visão Geral da Função Renal

Anatomia Funcional dos Rins

Avaliação da Função Renal

Filtração Glomerular

Fluxo Sanguíneo Renal

Regulação do Fluxo Sanguíneo Renal e da Taxa de Filtração Glomerular

34: Transporte de Solute e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular

Reabsorção de Solute e Água ao Longo do Néfron

Regulação da Reabsorção de NaCl e de Água

35: Controle da Osmolalidade e do Volume dos Líquidos Corporais

Controle da Osmolalidade dos Líquidos Corporais: Concentração e Diluição da Urina

Controle do Volume de Líquido Extracelular e Regulação da Excreção Renal de NaCl

Controle da Excreção de NaCl com a Contração do Volume

36: Homeostasia do Potássio, Cálcio e Fosfato

Homeostasia de K⁺

Regulação da [K⁺] Plasmática

Alterações na [K⁺] Plasmática

Excreção de K⁺ pelos Rins

Mecanismos Celulares de Secreção de K⁺ pelas Células Principais e Células Intercaladas

Regulação da Secreção de K⁺ pelo Túbulo Distal e pelo Ducto Coletor

Fatores que Perturbam a Excreção de K⁺

Visão Geral da Homeostasia do Cálcio e do Fosfato Inorgânico

Revisão Integrativa sobre Paratormônio e Calcitriol na Homeostasia do Ca⁺⁺ e do Pi

37: Papel dos Rins na Regulação do Equilíbrio Acidobásico

O Sistema Tampão do HCO₃⁻

Visão Geral do Equilíbrio Acidobásico

Excreção Ácida Renal Líquida

Resposta aos Distúrbios Acidobásicos

Distúrbios Acidobásicos Simples

Seção 8: Sistemas Endócrino e Reprodutor

38: Introdução ao Sistema Endócrino

Configuração das Alças de Feedback dentro do Sistema Endócrino

Natureza Química dos Hormônios

Transporte de Hormônios na Circulação

Respostas Celulares aos Hormônios

39: Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

Oferta e Demanda Contínuas de Energia: O Desafio

Visão Integrada do Metabolismo Energético

Hormônios Pancreáticos Envolvidos na Homeostase Metabólica durante as Diferentes Fases Metabólicas

Regulação Hormonal de Reações e Vias Metabólicas Específicas

Leptina e Balanço Energético

40: Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato

Funções Cruciais do Cálcio e do Fosfato na Fisiologia Celular

Regulação Fisiológica do Cálcio e do Fósforo: Paratormônio e 1,25-Di-Hidroxivitamina D

Regulação da $[Ca^{++}]$ e da $[Pi]$ pelo Intestino Delgado e pelo Osso

Fisiologia do Osso

Regulação Fisiológica Integrada do Metabolismo de Ca^{++}/Pi

41: O Hipotálamo e a Hipófise

Anatomia

A Neuro-hipófise

A Adeno-hipófise

42: A Glândula Tireoide

Anatomia e Histologia da Glândula Tireoide

Produção dos Hormônios Tireoidianos

Transporte e Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos

Regulação da Função da Tireoide

Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoidianos

43: A Glândula Adrenal

Anatomia

Medula da Suprarrenal

Córtex da Suprarrenal

44: Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino

O sistema reprodutor masculino

O sistema reprodutor feminino

Índice

Copyright

© 2018 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8913-8

ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8914-5

BERNE AND LEVY PHYSIOLOGY 7th EDITION

Copyright © 2018 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2010, 2008, 2004, 1998, 1993, 1988, and 1983.

This translation of Berne and Levy Physiology 7th Edition, by Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton was undertaken by Elsevier Editora Ltda. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta tradução de Berne and Levy Physiology 7th Edition, de Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton foi produzida por Elsevier Editora Ltda. e publicada em conjunto com Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-39394-2

Capa

Luciana Mello e Monika Mayer

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua da Assembleia, n° 100 – 6° andar – Sala 601

20011-904 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Esta tradução foi produzida por Elsevier Brasil Ltda. sob sua exclusiva responsabilidade. Médicos e pesquisadores devem sempre fundamentar-se em sua experiência e no próprio conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação. Devido ao rápido avanço nas ciências médicas, particularmente, os diagnósticos e a posologia de medicamentos precisam ser verificados de maneira independente. Para todos os efeitos legais, a Editora, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta tradução não assumem responsabilidade por qualquer dano/ou prejuízo causado a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade pelo produto, negligência ou outros, ou advindos de qualquer uso ou aplicação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no conteúdo aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B446

7. ed.

Berne e Levy fisiologia / editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton; [tradução Soraya Imon de Oliveira ...[et al.]]. - 7. ed.
- Rio de Janeiro : Elsevier, 2018.
p. : il.; 28 cm.

Tradução de: Berne and Levy physiology
Inclui índice
ISBN 9788535289138

1. Fisiologia humana. I. Koeppen, Bruce M. II. Stanton, Bruce A. III. Oliveira,
Soraya Imon de.

18-49126 CDD: 612
CDU: 612



Revisão Científica

Alessandra Beirith, Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professora de Fisiologia Geral, do Exercício e Veterinária na Universidade Regional de Blumenau (FURB)

Fernando Benetti, Professor e pesquisador do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas e da Saúde (ICBS). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia. Coordenador do Laboratório de Neurofisiologia da Cognição e do Desenvolvimento do Sistema Nervoso da UFRGS. Professor visitante da Univeristà Degli Studi di Firenze (UNIFI), Florença – Itália

Guilherme Fleury Fina Speretta, Professor Adjunto do CFS-CCB/UFSC. Doutor em Ciências Fisiológicas pelo Programa Interinstitucional da Universidade Federal de São Carlos/ Universidade Estadual Paulista (UFSCar/UNESP)

Gustavo Jorge dos Santos, Professor Adjunto do CFS-CCB/UFSC. Doutor em Biologia Funcional e Molecular

Mariana Graciela Terenzi, Professora Associada do Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS-CCB) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Mauricio Krause, Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia. Doutor em Ciência do Movimento Humano pela UFRGS. Pós-doutor em Ciências Metabólicas pela University College Dublin, Dublin – Irlanda. Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Vânia Maria Corrêa da Costa, Professora Associada no Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Tradução

Ediane V.D. Chimello, Tradutora

Eliseanne Nopper, Especialista em Psiquiatria Clínica pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro (FMSA) e Complexo Hospitalar do Mandaqui. Médica pela FMSA – Organização Santamarense de Educação e Cultura (OSEC)/Universidade de Santo Amaro (UNISA)

Karina Penedo Carvalho, Bióloga pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutora em Biologia Humana e Experimental pela UERJ. Mestra em Morfologia pela Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da UERJ

Luiz Frazão, Tradutor/intérprete pela Universidade Estácio de Sá e Brasillis Idiomas – Rio de Janeiro-.RJ. Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Bacharel em Direito pela Universidade Federal do Pará (UFPA)

Maiza Ritomy Ide, Pós-doutora em Reumatologia pela Universidad de Cantabria, Espanha. Doutora e Mestra pela Faculdade de Medicina da USP. Fisioterapeuta pela Universidade Estadual de Londrina

Maria Helena Lucatelli, Médica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da USP. Residência em Clínica e Cirurgia de Cães e Gatos pela FMVZ-USP

Samanta Mattei de Mello, Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Soraya Imon de Oliveira, Bacharela em Ciências Biológicas – Mod. Médica – pelo Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (IBB/UNESP). Doutora em Ciências - Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP)

Sueli Basile, Tradutora inglês/português pelo Instituto Presbiteriano Mackenzie e Cell-lep

Vilma Ribeiro de Souza Varga, Médica Neurologista

Dedicatória

Esta sétima edição de Fisiologia é dedicada aos muitos alunos que usaram este livro para aprender e compreender a função do corpo humano.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Bruce A. Stanton, PhD

Autores das Seções

Kim E. Barrett, PhD

Distinguished Professor of Medicine
University of California, San Diego, School of Medicine
La Jolla, California
Seção 6: Fisiologia gastrointestinal

Michelle M. Cloutier, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut
e
Director
Asthma Center
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut
Seção 5: O Sistema respiratório

John R. Harrison, PhD

Associate Professor
Department of Craniofacial Sciences
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut
Seção 1: Fisiologia celular
Seção 7: O Sistema renal

Eric J. Lang, MD, PhD

Associate Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York
Seção 2: O Sistema nervoso

Achilles J. Pappano, PhD

Professor Emeritus
Department of Cell Biology
Calhoun Cardiology Center
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 4: O Sistema cardiovascular

Helen E. Raybould, PhD

Professor
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
University of California-Davis
School of Veterinary Medicine
Davis, California
Seção 6: Fisiologia gastrointestinal

Kalman Robinson, PhD

Emeritus Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York
Seção 2: O Sistema nervoso

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor
Microbiology, Immunology, and Physiology
Director of the Lung Biology Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire
Seção 1: Fisiologia celular
Seção 7: O Sistema renal

Roger S. Thrall, PhD

Professor Emeritus
Immunology and Medicine
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
e
Director of Clinical Research
Department of Research
Hospital for Special Care
New Britain, Connecticut
Seção 5: O Sistema respiratório

James M. Watras, PhD

Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 3: Músculo

Bruce A. White, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

Withrow Gil Wier, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 4: O Sistema cardiovascular

Conselho de Revisores

Queremos expressar nosso apreço a todos os colegas e alunos que forneceram críticas construtivas durante a revisão deste livro.

Hannah Carey, PhD

University of Wisconsin, Madison
School of Veterinary Medicine
Madison, Wisconsin

Seção 6: Fisiologia gastrintestinal

Nathan Davis, PhD

Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

L. Lee Hamm, MD

Senior Vice President and Dean
Tulane University School of Medicine
New Orleans, Louisiana

Capítulo 37: Papel dos rins na regulação do equilíbrio acidobásico

Douglas McHugh, PhD

Associate Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 1: Fisiologia celular

Orson Moe, MD

The Charles Pak Distinguished Chair in Mineral
Metabolism
Donald W. Seldin Professorship in Clinical Investigation
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Seção 7: O Sistema renal

R. Brooks Robey, MD, FASN FAHA

Associate Chief of Staff for Research
Chief of Nephrology at the White River Junction VA
Medical Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

Seção 7: O Sistema renal

Marion Siegman, PhD

Professor and Chair
Department of Molecular Physiology and Biophysics
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson
University
Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 14: Músculo liso

Travis Solomon, MD, PhD

School of Medicine
University of Missouri
Kansas City, Missouri
Seção 6: Fisiologia gastrintestinal

Nancy Wills, PhD

Emeritus Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut
Seção 1: Fisiologia celular

Prefácio

Estamos felizes que os seguintes autores das seções continuaram como membros da equipe da sétima edição: Drs. Kalman Robinson e Eric Lang (sistema nervoso), Dr. James Watras (músculo), Dr. Aquiles Pappano (sistema cardiovascular), Drs. Michelle Cloutier e Roger Thrall (sistema respiratório), Drs. Kim Barrett e Helen Raybould (sistema gastrointestinal) e Bruce White (sistemas endócrino e reprodutor). Damos as boas-vindas também aos seguintes autores: Dr. Withrow Gil Wier (sistema cardiovascular) e Dr. John Harrison (sistemas endócrino e reprodutor).

Como nas edições anteriores deste livro, tentamos enfatizar os conceitos gerais e minimizar a compilação de fatos isolados. Cada capítulo foi escrito de modo a tornar o texto tão lúcido, preciso e atual quanto possível. Incluímos informações clínicas e moleculares em cada seção, uma vez que os comentários dos leitores indicaram que essas informações servem para fornecer contexto clínico e novos enfoques sobre fenômenos fisiológicos nos níveis celular e molecular. A novidade desta edição é uma lista de fontes que o leitor pode consultar para obter mais informações sobre os tópicos abordados em cada capítulo. Esperamos que isso seja um complemento valioso ao livro.

O corpo humano consiste em bilhões de células que são organizadas em tecidos (p. ex., músculos, epitélios e tecido nervoso) e sistemas de órgãos (p. ex., nervoso, cardiovascular, respiratório, renal, gastrointestinal, endócrino e reprodutor). Para que esses tecidos e sistemas de órgãos funcionem adequadamente e, assim, possibilitem que os seres humanos vivam e realizem atividades diárias, várias condições gerais devem ser atendidas. Em primeiro lugar, as células do corpo devem sobreviver. A sobrevivência requer um fornecimento de energia celular adequado, a manutenção de um meio intracelular apropriado e a defesa contra um ambiente externo hostil. Uma vez assegurada a sua sobrevivência, a célula pode então desempenhar a sua função designada ou especializada (p. ex., contração pelas células do músculo esquelético). Por fim, a função das células, tecidos e órgãos deve ser coordenada e regulada. Todas essas funções são a essência da área da fisiologia e são apresentadas ao longo deste livro. O que se segue é uma breve introdução a esses conceitos gerais.

As células precisam de um fornecimento constante de energia. Essa energia é derivada da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP). Se não fosse reabastecido, o suprimento de ATP celular se esgotaria na maior parte das células em menos de um minuto. Assim, o ATP deve ser continuamente sintetizado, o que, por sua vez, requer um fornecimento constante de combustíveis celulares. Contudo, os combustíveis celulares (p. ex., glicose, ácidos graxos e cetoácidos) estão presentes no sangue em níveis que podem manter o metabolismo celular durante apenas alguns minutos. Os níveis sanguíneos desses combustíveis celulares são mantidos por meio da ingestão de precursores (i.e., carboidratos, proteínas e gorduras). Além disso, esses combustíveis podem ser armazenados e depois mobilizados quando a ingestão dos precursores não for possível. As formas de armazenamento desses combustíveis são os triglicerídeos (armazenados no tecido adiposo), o glicogênio (armazenado no fígado e no músculo esquelético) e as proteínas. A manutenção de níveis séricos adequados de combustíveis celulares é um processo complexo que envolve os seguintes tecidos, órgãos e sistemas de órgãos:

- *Fígado*: Converte precursores em formas de armazenamento de combustível (p. ex., glicose → glicogênio) quando o alimento é ingerido e converte formas de armazenamento em combustíveis celulares durante o jejum (p. ex., glicogênio → glicose e aminoácidos → glicose).
- *Músculo esquelético*: como o fígado, armazena combustível (glicogênio e proteína) e converte o glicogênio e a proteína em combustíveis (p. ex., glicose) ou em intermediários de combustível (p. ex., proteínas → aminoácidos) durante o jejum.
- *Trato gastrointestinal*: digere e absorve precursores de combustível.
- *Tecido adiposo*: Armazena o combustível durante a alimentação (p. ex., ácidos graxos → triglicerídeos) e libera os combustíveis durante o jejum.
- *Sistema cardiovascular*: fornece os combustíveis para as células e seus locais de armazenamento.
- *Sistema endócrino*: Mantém os níveis séricos dos combustíveis celulares controlando e regulando seu armazenamento e sua liberação do armazenamento (p. ex., insulina e glucagon).
- *Sistema nervoso*: Monitora os níveis plasmáticos de oxigênio e nutrientes e, em resposta, modula os sistemas cardiovascular, pulmonar e endócrino e induz a comportamentos de ingestão de alimentos e bebidas.

Além do metabolismo energético, as células do corpo precisam manter um ambiente intracelular relativamente constante para sobreviver. Isso inclui a captação dos combustíveis necessários para produzir ATP, a exportação de resíduos celulares pela célula, a manutenção de um ambiente iônico intracelular apropriado, o estabelecimento de um potencial de membrana em repouso e a manutenção de um volume celular constante. Todas essas funções são realizadas pelas proteínas de transporte de membrana específicas.

A composição do líquido extracelular (LEC) que banha as células também deve ser mantida relativamente constante. Além disso, o volume e a temperatura do LEC devem ser regulados. As células epiteliais dos pulmões, do trato gastrointestinal e dos rins são responsáveis pela manutenção do volume e da composição do LEC, enquanto a pele desempenha um papel importante na regulação da temperatura. Diariamente são ingeridos H_2O e alimentos, e os componentes essenciais são absorvidos pelas células epiteliais do trato gastrointestinal. Essa ingestão diária de solutos e água deve ser acompanhada por excreção pelo corpo, mantendo-se assim um estado estacionário. Os rins estão significativamente envolvidos na manutenção do estado estacionário da água e de muitos componentes do LEC (p. ex., Na^+ , K^+ , HCO_3^- , pH, Ca^{++} , solutos orgânicos). Os pulmões asseguram um suprimento adequado de O_2 para “queimar” os combustíveis celulares para a produção de ATP e excretar o principal resíduo deste processo (i.e., CO_2). Como o CO_2 pode afetar o pH do LEC, os pulmões trabalham com os rins para manter o pH do LEC.

Como os seres humanos habitam e se movem frequentemente entre muitos ambientes distintos, o corpo deve poder adaptar-se rapidamente aos desafios impostos pelas mudanças na temperatura e na disponibilidade de alimento e água. Essa adaptação requer a coordenação função das células dos diferentes tecidos e órgãos, bem como a sua regulação. Os sistemas nervoso e endócrino coordenam e regulam a função de células, tecidos e órgãos. A regulação da função pode ocorrer rapidamente (segundos a minutos), como é o caso dos níveis plasmáticos de combustíveis celulares, ou em períodos muito mais longos (dias a semanas), como é o caso da aclimação quando um indivíduo sai de um ambiente frio para um quente, ou muda de uma dieta rica em sal para uma com baixo teor de sal.

A função do corpo humano representa processos complexos em múltiplos níveis. Esse livro explica o que é atualmente conhecido sobre esses processos. Embora a ênfase esteja na função normal do corpo humano, a discussão de doenças e da função anormal também é apropriada, já que muitas vezes ilustra processos e princípios fisiológicos nos extremos.

Os autores de cada seção apresentaram o que acreditam serem os mecanismos que têm maior probabilidade de ser os responsáveis pelos fenômenos considerados. Adotamos esse compromisso para alcançar brevidade, clareza e simplicidade.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Bruce A. Stanton, PhD

SEÇÃO 1

Fisiologia Celular

Bruce M. Koeppen

Bruce A. Stanton

Capítulo 1: Princípios da Função da Célula e da Membrana

Capítulo 2: Homeostase: Volume e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

Capítulo 3: Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

Princípios da Função da Célula e da Membrana

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais organelas são encontradas em uma típica célula eucariótica, e quais são suas respectivas funções?
2. Qual é a composição da membrana plasmática?
3. Quais são as principais classes de proteínas de transporte da membrana, e como estas proteínas transportam moléculas e íons de importância biológica através da membrana plasmática?
4. O que é gradiente eletroquímico e como ele é usado para determinar se o transporte de uma molécula ou íon através da membrana plasmática é ativo ou passivo?
5. Quais são as forças motrizes do movimento de água através da membrana celular e da parede dos capilares?

Além disso, o aluno deve ser capaz de definir e entender as seguintes propriedades dos líquidos e soluções de importância fisiológica:

- Molaridade e equivalência
- Pressão osmótica
- Osmolaridade e osmolalidade
- Pressão oncótica
- Tonicidade

O corpo humano é constituído por bilhões de células. Embora as células possam realizar diferentes funções, compartilham certos elementos comuns. Este capítulo traz uma visão geral acerca desses elementos comuns e enfoca a importante função de transporte de moléculas e água para dentro e para fora da célula através da membrana plasmática.

Visão Geral das Células Eucarióticas

As células eucarióticas se diferenciam das células procarióticas pela presença de um núcleo delimitado por membrana. Com exceção das hemácias humanas maduras e das células encontradas dentro do cristalino do olho, todas as células existentes no corpo humano contêm um núcleo. Portanto, a célula está efetivamente dividida em dois compartimentos: o núcleo e o citoplasma. O citoplasma é uma solução aquosa contendo numerosas moléculas orgânicas, íons, elementos do citoesqueleto e algumas organelas. Muitas organelas são compartimentos delimitados por membrana que realizam uma determinada função celular específica. A [Figura 1.1](#) mostra uma célula eucariótica idealizada, e a função principal de alguns componentes e compartimentos celulares é resumida na [Tabela 1.1](#). Aos leitores que desejarem uma exposição mais

aprofundada deste material, é recomendável consultar um dos muitos livros-texto disponíveis sobre biologia celular e molecular.

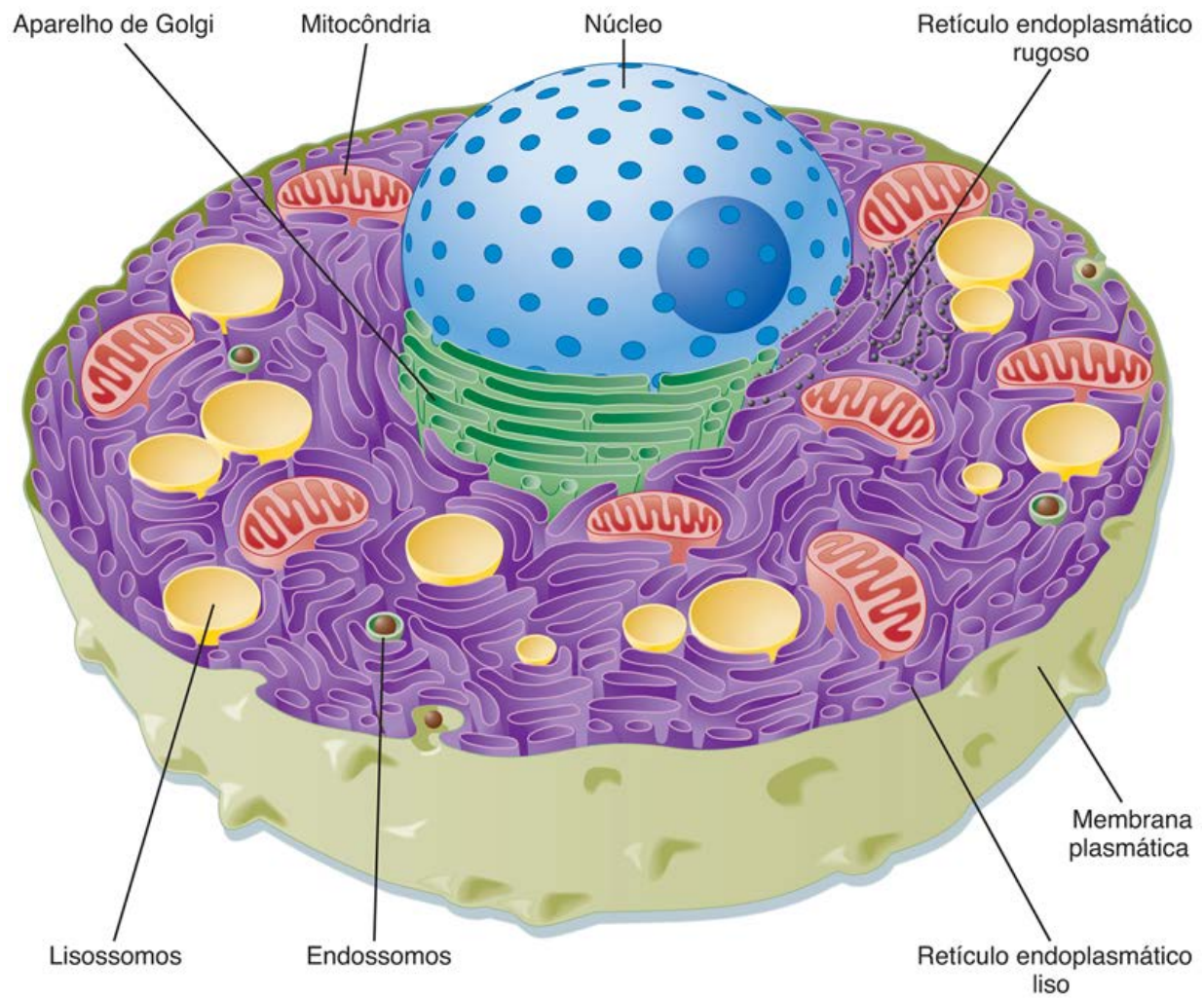


FIG. 1.1 Desenho esquemático de uma célula eucariótica. A parte superior da célula foi omitida para ilustrar o núcleo e as diversas organelas intracelulares. Veja detalhes no texto.

Tabela 1.1

Funções Principais de Alguns Componentes e Compartimentos Celulares Eucarióticos

Componente	Função Principal
Citosol	Metabolismo, síntese proteica (ribossomos livres)
Citoesqueleto	Formato e movimento da célula, transporte intracelular
Núcleo	Genoma (22 cromossomos autossômicos e 2 cromossomos sexuais), sínteses de DNA e RNA
Mitocôndria	Síntese de ATP por fosforilação oxidativa, armazenamento de Ca^{2+}
Retículo endoplasmático liso	Síntese de lipídeos, armazenamento de Ca^{2+}
Ribossomos livres	Tradução do RNAm em proteínas citosólicas
Retículo endoplasmático rugoso	Tradução do RNAm em proteínas associadas à membrana ou destinadas à secreção para fora da célula
Lisossomo	Degradação intracelular
Endossomo	Captação celular de colesterol, remoção de receptores da membrana plasmática, captação de pequenas moléculas e de água para dentro da célula, internalização de partículas grandes (p. ex., bactérias, restos celulares)
Aparelho de Golgi	Modificação, separação e empacotamento de proteínas e lipídeos para distribuição a outras organelas celulares, ou para secreção para fora da célula
Proteossomo	Degradação de proteínas intracelulares
Peroxisomo	Detoxificação de substâncias

ATP, trifosfato de adenosina; RNAm, RNA mensageiro.

A Membrana Plasmática

As células encontradas no corpo são circundadas por uma membrana plasmática que separa os conteúdos intracelulares do ambiente extracelular. Devido às propriedades dessa membrana e, em particular, graças à presença de proteínas de membrana específicas, a membrana plasmática realiza algumas funções celulares importantes, incluindo as seguintes:

- Transporte seletivo de moléculas para dentro e para fora da célula. Uma função exercida pelas proteínas de transporte da membrana.
- Reconhecimento celular por meio do uso de antígenos de superfície celular.
- Comunicação celular através de receptores para neurotransmissor e hormônio, e por vias de transdução de sinal.
- Organização tecidual, como as junções celulares temporárias e permanentes, e interação com a matriz extracelular utilizando várias moléculas de adesão celular.
- Atividade enzimática dependente da membrana.
- Determinação do formato celular por meio da ligação do citoesqueleto com a membrana plasmática.

No presente capítulo, são consideradas a estrutura e a função da membrana plasmática das células eucarióticas. Mais especificamente, o capítulo enfoca o transporte de moléculas e água através da membrana plasmática. Somente os princípios de transporte da membrana são aqui apresentados. Detalhes adicionais relacionados a células específicas serão apresentados ao longo das diversas seções e capítulos do livro.

Estrutura e Composição

A membrana plasmática das células eucarióticas consiste em uma bicamada lipídica de 5 nm de espessura contendo proteínas associadas (Fig. 1.2). Algumas proteínas associadas à membrana estão integradas à bicamada lipídica, enquanto outras estão mais frouxamente presas às superfícies interna ou externa da membrana, muitas vezes via ligação às proteínas integrais de membrana.

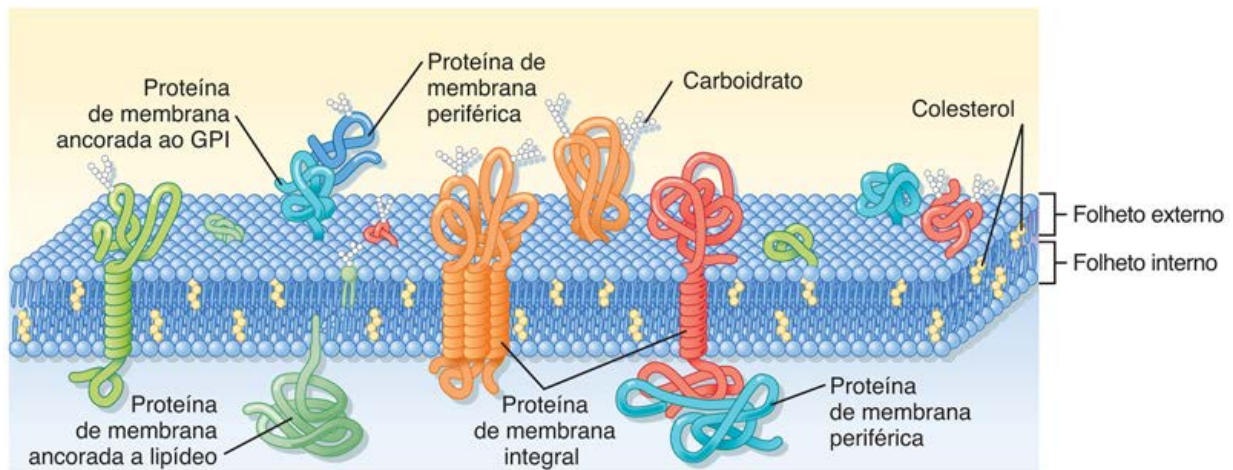


FIG. 1.2 Diagrama esquemático da membrana plasmática celular. As balsas lipídicas foram omitidas. Veja detalhes no texto. (Modificado de Cooper GM. *The Cell I— A Molecular Approach*. 2nd ed. Washington, DC: Sinauer; 2000, Fig. 12.3.)

Lipídeos da Membrana

Os principais lipídeos da membrana plasmática são os fosfolipídeos e os esfingolipídeos. Os fosfolipídeos são moléculas anfipáticas que contêm uma cabeça hidrofílica carregada (ou polar) e duas cadeias hidrofóbicas de ácidos graxos (Fig. 1.3). A natureza anfipática da molécula de fosfolipídeo é decisiva para a formação da bicamada: as cadeias hidrofóbicas de ácidos graxos formam o interior da bicamada, enquanto os grupos polares da cabeça ficam expostos na superfície.

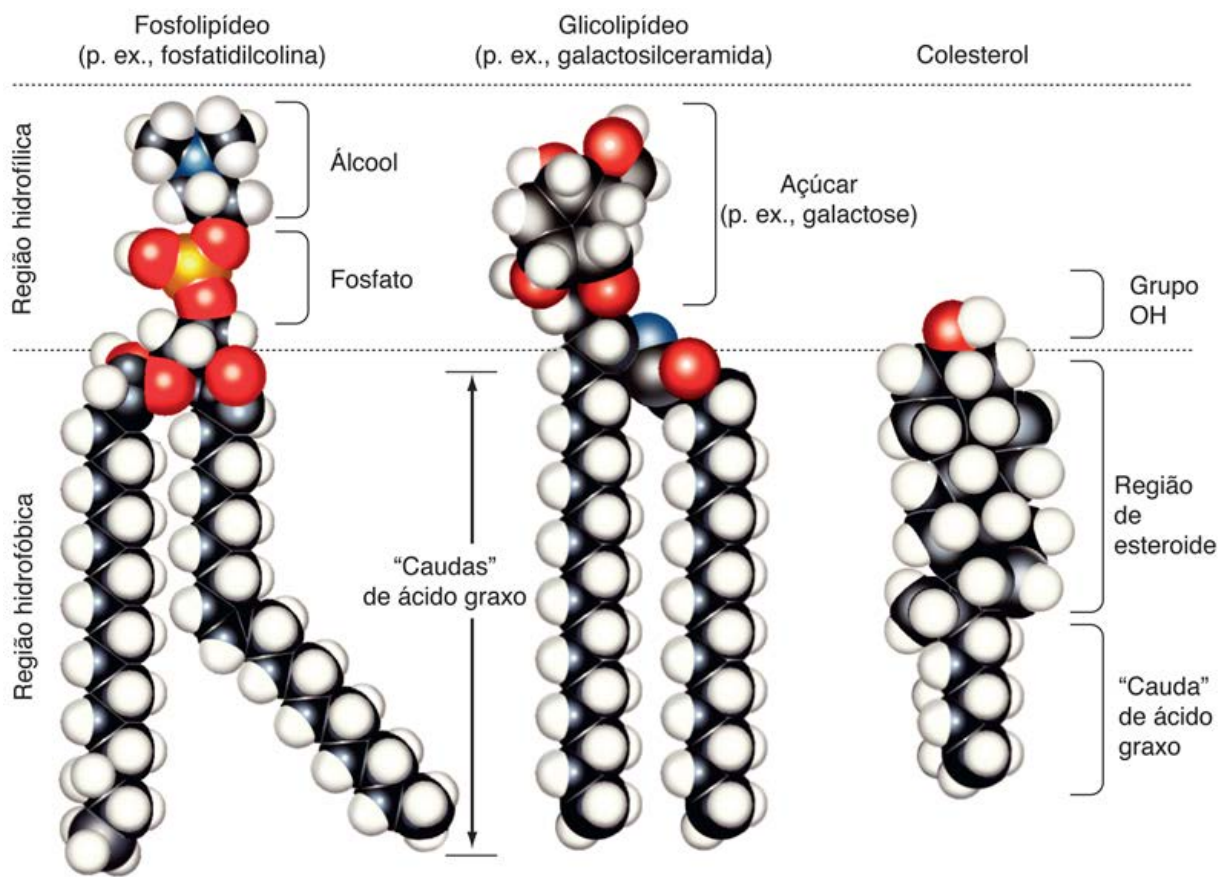


FIG. 1.3 Modelos das principais classes de lipídeos da membrana plasmática mostrando as regiões hidrofílica e hidrofóbica das moléculas. As moléculas estão dispostas do modo como são encontradas em um folheto da bicamada. O folheto oposto não é mostrado. Uma cadeia de ácidos graxos na molécula de fosfolipídeo é insaturada. A presença desta ligação dupla produz uma “dobra” na cadeia de ácido graxo, a qual impede o empacotamento firme dos lipídeos de membrana, aumentando a fluidez da membrana. (Modificado de Hansen JT, Koeppen BM: *Netter's Atlas of Human Physiology*. Teterboro, NJ: Icon Learning Systems; 2002.)

A maioria dos fosfolipídeos de membrana tem um “esqueleto” de glicerol ao qual estão presas as cadeias de ácidos graxos, e há um álcool ligado ao glicerol pelo grupo fosfato. Os alcoóis mais comuns são colina, etanolamina, serina, inositol e glicerol. Outro fosfolipídeo importante, a esfingomielina, tem o aminoalcoól esfingosina como “esqueleto”, em vez do

glicerol. A [Tabela 1.2](#) lista estes fosfolípidos mais comuns. As cadeias de ácidos graxos mais encontradas geralmente medem 14 a 20 carbonos de comprimento e podem ser saturadas ou insaturadas (i. e., conter uma ou mais ligações duplas).

Tabela 1.2

Lipídeos da Membrana Plasmática

Fosfolípídeo	Localização Primária na Membrana
Fosfatidilcolina	Folheto externo
Esfingomielina	Folheto externo
Fosfatidiletanolamina	Folheto interno
Fosfatidilserina	Folheto interno
Fosfatidilinositol*	Folheto interno

* Envolvido na transdução de sinal.

A composição fosfolipídica da membrana varia entre os diversos tipos celulares até mesmo entre os folhetos da bicamada. Na membrana plasmática do eritrócito, por exemplo, a fosfatidilcolina e a esfingomielina são encontradas de modo predominante no folheto externo da membrana, enquanto a fosfatidiletanolamina, a fosfatidilserina e o fosfatidilinositol são encontrados no folheto interno.

Conforme detalhado no [Capítulo 3](#), o fosfatidilinositol exerce papel importante na transdução de sinal e sua localização no folheto interno da membrana facilita esse papel de sinalização.

O colesterol, uma molécula de esteroide, é também um componente essencial da bicamada ([Fig. 1.3](#)). É encontrado em ambos os folhetos e serve para estabilizar a membrana à temperatura corporal normal (37°C). Até 50% dos lipídeos encontrados na membrana podem ser colesterol. Um componente lipídico minoritário da membrana plasmática são os glicolipídeos. Estes lipídeos, como indica o nome, consistem em duas cadeias de ácidos graxos ligadas aos grupos polares da cabeça, os quais são carboidratos ([Fig. 1.3](#)). Como discutido na seção sobre proteínas de membrana, um glicolipídio, o glicosilfosfatidilinositol (GPI), tem papel importante na ancoragem de proteínas ao folheto externo da membrana. Ambos, colesterol e glicolipídeos, assim como os fosfolipídeos, são anfipáticos e estão orientados com seus grupos polares na superfície externa do folheto em que se localizam. Suas partes hidrofóbicas, portanto, estão localizadas no interior da bicamada.

A bicamada lipídica não é uma estrutura estática. Os lipídeos e proteínas associadas podem se difundir junto ao plano da membrana. A fluidez da membrana é determinada pela temperatura e por sua composição lipídica. Conforme a temperatura aumenta, a fluidez da membrana aumenta. A presença de cadeias de ácidos graxos não saturados nos fosfolipídeos e nos glicolipídeos também aumenta a fluidez da membrana. Se uma cadeia de ácido graxo for insaturada, a presença de uma ligação dupla introduz uma “dobra” na molécula ([Fig. 1.3](#)). Esta dobra impede que a molécula se associe estreitamente com os lipídeos circundantes e, como resultado, a fluidez da membrana aumenta. Embora a bicamada seja “fluida”, o movimento de proteínas na membrana pode ser restrito ou limitado. Exemplificando, as proteínas de membrana podem estar ancoradas aos componentes do citoesqueleto intracelular e isto limita seus movimentos. Os domínios de membrana também podem estar isolados uns dos outros. Um exemplo relevante disto pode ser encontrado nos tecidos epiteliais. Os complexos juncionais (p. ex., tight junctions) isolam a membrana plasmática das células epiteliais em dois domínios: apical e basolateral ([Cap. 2](#)). A localização-alvo das proteínas de membrana dentro de um ou do outro destes dois domínios permite que as células epiteliais realizem o transporte vetorial de substâncias de um lado do epitélio para o lado oposto. A habilidade de realizar o transporte vetorial é essencial para o funcionamento de vários sistemas orgânicos (p. ex., trato gastrointestinal e rins). Além disso, algumas regiões da membrana contêm lipídeos (p. ex., esfingomielina e colesterol) que se agregam naquilo que são as chamadas balsas lipídicas. Estas balsas lipídicas frequentemente estão associadas a proteínas específicas que se difundem no plano da membrana como uma unidade discreta. As balsas lipídicas parecem desempenhar várias funções. Uma função importante destas balsas é a segregação de moléculas sinalizadoras.

Proteínas da Membrana

Até 50% da membrana plasmática é composta por proteínas. Estas proteínas de membrana são classificadas como integrais, ancoradas a lipídeo ou periféricas.

As proteínas integrais da membrana estão imersas na bicamada lipídica, onde resíduos de aminoácidos hidrofóbicos estão associados às cadeias hidrofóbicas de ácidos graxos dos lipídeos da membrana. Muitas proteínas integrais da membrana atravessam a bicamada e são denominadas proteínas transmembrana. As proteínas transmembrana têm regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. A região hidrofóbica, muitas vezes na forma de α -hélice, atravessa a membrana. Os resíduos de aminoácidos hidrofílicos são então expostos ao ambiente aquoso em ambos os lados da membrana. As proteínas transmembrana podem atravessar a membrana várias vezes.



Ao nível celular

Existe uma superfamília de proteínas de membrana que atuam como receptores para muitos hormônios, neurotransmissores e fármacos. Estes receptores estão acoplados às proteínas G heterotriméricas e são denominados receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). Estas proteínas atravessam a membrana com sete domínios α -helicoidais. O sítio de ligação de cada ligante é encontrado na parte extracelular da proteína (ligantes grandes) ou na parte transmembrana (ligantes pequenos), enquanto a porção citoplasmática se liga à proteína G. Esta superfamília de proteínas transmembrana constitui a terceira maior família de genes humanos. Quase metade de todos os fármacos não antibióticos prescritos têm como alvo os receptores acoplados à proteína G.

Uma proteína também pode se fixar à membrana via âncoras lipídicas. A proteína se fixa de maneira covalente a uma molécula lipídica, que, então, é imersa em um folheto da bicamada. O glicosilfosfatidilinositol (GPI) ancora proteínas ao folheto externo da membrana. As proteínas podem se fixar ao folheto interno via seus aminoterminais por ácidos graxos (p. ex., miristato ou palmitato) ou via seus carboxiterminais por âncoras de prenil (p. ex., farnesil ou geranilgeranil).

As proteínas periféricas podem estar associadas aos grupos polares da cabeça dos lipídeos da membrana, mas estão mais comumente ligadas às proteínas integrais ou às ancoradas a lipídio.

Em muitas células, alguns dos lipídeos do folheto externo, bem como muitas das proteínas expostas na superfície exterior da membrana, são glicosilados (i. e., têm cadeias curtas de açúcares, chamadas oligossacarídeos, presas a eles). Coletivamente, estes glicolipídeos e glicoproteínas formam aquilo que é chamado glicocálice. Dependendo da célula, estes glicolipídeos e glicoproteínas podem estar envolvidos no reconhecimento celular (p. ex., antígenos de superfície celular) e formação das interações célula-célula (p. ex., fixação de neutrófilos às células endoteliais vasculares).

Transporte de Membrana

Embora as proteínas da membrana plasmática realizem muitas funções celulares importantes, conforme notado anteriormente, o restante deste capítulo se concentra em um determinado grupo de proteínas da membrana plasmática: as proteínas de transporte da membrana ou transportadoras. Estima-se que cerca de 10% dos genes humanos (≈ 2.000) codificam transportadores e são também alvos de numerosos fármacos.

A função normal das células requer o movimento contínuo de água e solutos para dentro e para fora da célula. Os líquidos intra e extracelulares são compostos primariamente por H_2O , no qual estão dissolvidos os solutos (p. ex., íons, glicose, aminoácidos). A membrana plasmática, com seu centro hidrofóbico, é uma barreira efetiva ao movimento de quase todos estes solutos de importância biológica. Além disso, também restringe o movimento da água através da membrana. A presença de transportadores específicos na membrana é responsável pelo movimento desses solutos e da água através da membrana.

Proteínas de Transporte da Membrana

Os transportadores de membrana foram classificados de muitas formas distintas. Neste capítulo, os transportadores são divididos em quatro grupos gerais: canais de água, canais de íons (canais iônicos), transportadores de soluto e transportadores dependentes de trifosfato de adenosina (ATP). A Tabela 1.3 lista esses grupos de transportadores de membrana, seus modos de transporte e as estimativas das taxas de transporte de moléculas ou íons através da membrana.

Tabela 1.3

Principais Classes de Transportadores da Membrana Plasmática

Classe	Modo de Transporte	Velocidade de Transporte
Poro*	Aberto (sem comporta)	Até 10^9 moléculas/s
Canal	Com comporta	10^6 - 10^8 moléculas/s
Transportador de soluto	Ciclo	10^2 - 10^4 moléculas/s
Dependente de ATP	Ciclo	10^2 - 10^4 moléculas/s

ATP, trifosfato de adenosina.

* Os exemplos incluem as porinas encontradas na membrana externa das mitocôndrias e os canais de água (i. e., aquaporinas) que funcionam como um poro.

Canais de Água

Os canais de água, ou aquaporinas (AQPs), são as principais rotas de movimentação de água para dentro e fora da célula. Estão amplamente distribuídos ao longo do corpo (p. ex., cérebro, pulmões, rins, glândulas salivares, trato gastrointestinal e fígado). As células expressam diferentes isoformas de AQPs, sendo que algumas chegam a expressar várias isoformas. Exemplificando, as células localizadas nos ductos coletores renais expressam AQP3 e AQP4 na membrana basolateral, e

AQP2 na membrana apical. Ainda, a quantidade de AQP2 na membrana apical é regulada pelo hormônio antidiurético (também chamado arginina vasopressina), que é decisivo para a capacidade dos rins de concentrar a urina (Cap. 35).

Embora as isoformas de AQP permitam o movimento passivo de H_2O através da membrana, algumas isoformas também fornecem uma via para outras moléculas, como glicerol, ureia, manitol, purinas, pirimidinas, CO_2 e NH_3 , cruzarem a membrana. Como o glicerol foi uma das primeiras moléculas identificadas como capazes de atravessar a membrana por algumas AQPs, este grupo de AQPs é coletivamente denominado aquagliceroporinas (Cap. 34). A regulação da quantidade de H_2O que pode entrar ou sair da célula pelas AQPs se dá primariamente por meio da alteração do número de AQPs presentes na membrana.



Ao nível celular

Cada molécula de AQP consiste em seis domínios transmembrana e um poro central transportador de água. Quatro monômeros de AQP são unidos para formar um homotetrâmero na membrana plasmática, com cada monômero atuando como um canal de água.

Canais iônicos

Os canais iônicos estão presentes em todas as células e são especialmente importantes para a função das células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares). Os canais iônicos são classificados por seletividade, condutância e mecanismo de comporta (i. e., abertura e fechamento do canal). A seletividade é definida como a natureza dos íons que passam pelo canal. Em um extremo, os canais iônicos podem ser altamente seletivos, permitindo somente a passagem de íons específicos. No outro extremo, esses canais podem ser não seletivos, permitindo a passagem de todos ou de um grupo de cátions ou ânions. A condutância do canal se refere ao número de íons que atravessam o canal e é tipicamente expressa em pico-siemens (pS). A faixa de condutância é considerável: alguns canais têm condutância de apenas 1-2 pS, enquanto outros tem condutância superior a 100 pS. Para alguns canais, a condutância varia dependendo da direção em que o íon se move. Por exemplo, se um canal tem maior condutância quando os íons se movem para dentro da célula do que quando os íons saem da célula, esse canal é chamado retificador de entrada. Além disso, os canais iônicos flutuam entre os estados aberto ou fechado (Fig. 1.4). Os fatores que podem controlar a abertura são a voltagem da membrana, os agonistas ou antagonistas extracelulares (p. ex., a acetilcolina é um agonista extracelular que controla a abertura de um canal seletivo de cátions presente na placa motora de células musculares esqueléticas; Cap. 6), os mensageiros intracelulares (p. ex., Ca^{++} , ATP, monofosfato de guanosina cíclico), e o estiramento mecânico da membrana plasmática. Os canais iônicos podem ser regulados por uma alteração no número de canais na membrana ou pelo mecanismo de comporta dos canais.

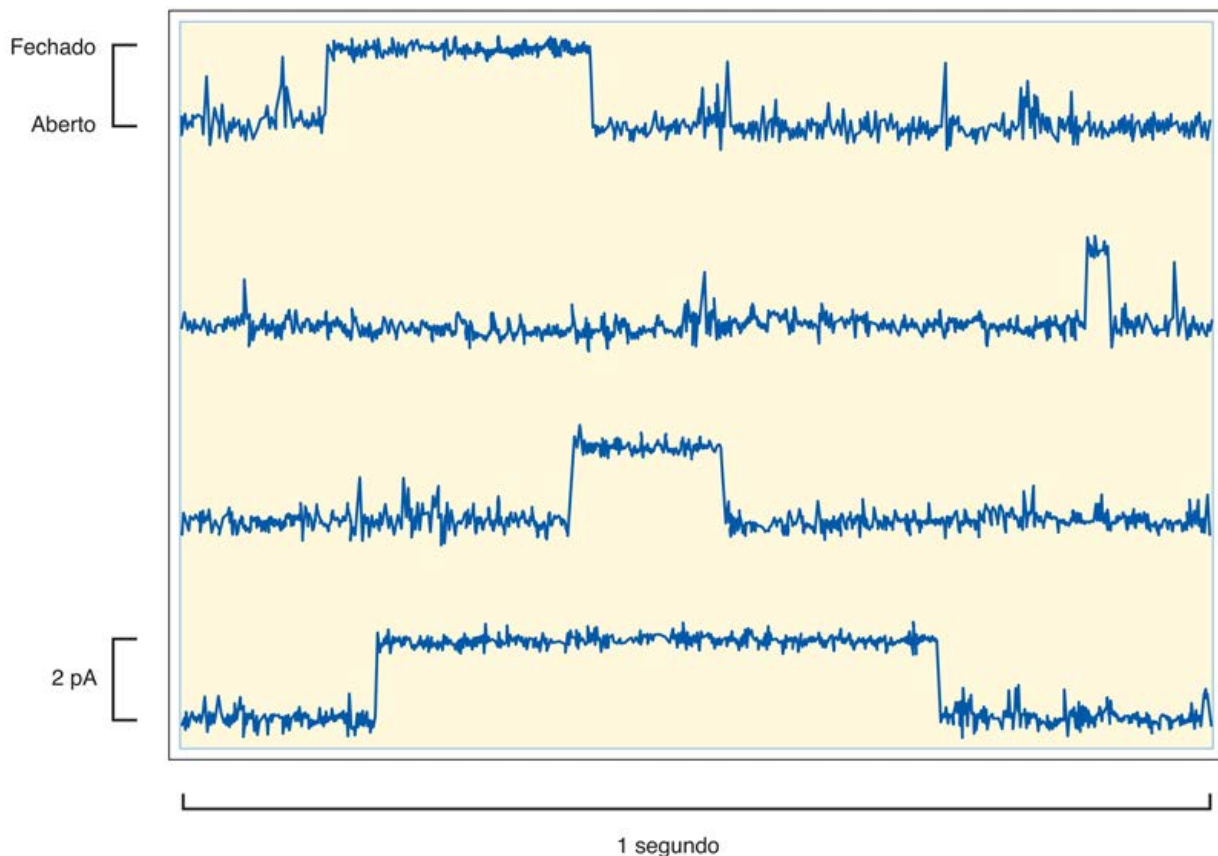


FIG. 1.4 Registro do fluxo de corrente por um único canal iônico. O canal flutua espontaneamente entre os estados aberto e fechado. A amplitude da corrente é de cerca de 2 pA (2×10^{-12} amps; ou seja, 12,5 milhões de íons/s atravessam a membrana).

Transportadores de Solutos

Os transportadores de soluto (que o HUGO Gene Nomenclature Commi. denominou SLCs) representam um amplo grupo de transportadores de membrana classificados em mais de 50 famílias. Quase 400 transportadores específicos foram identificados até o presente. Estes transportadores podem ser divididos em três grupos de acordo com seu modo de transporte. Um grupo, os uniportadores (ou transportadores de difusão facilitada), transportam uma única molécula através da membrana. O transportador que traz a glicose para dentro da célula (transportador de glicose-1 [GLUT-1], ou SLC2A1) é um membro importante deste grupo. O segundo grupo, os simportadores (ou cotransportadores), acopla o movimento de duas ou mais moléculas/íons através da membrana. Como implica o nome, as moléculas/íons são transportadas na mesma direção. O simportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC) encontrado no rim (NKCC2 ou SLC12A1), que é essencial para diluir e concentrar a urina (Cap. 34), é um membro deste grupo. O terceiro grupo, os antiportadores (ou trocadores), também acopla o movimento de duas ou mais moléculas/íons através da membrana; porém, neste caso, as moléculas/íons são transportadas em direções opostas. O antiportador de Na^+/H^+ é um membro deste grupo de transportadores de soluto. Uma isoforma deste antiportador (NHE-1 ou SLC9A1) é encontrada em todas as células e exerce papel importante na regulação do pH intracelular.

Transportadores Dependentes de Trifosfato de Adenosina

Os transportadores dependentes de ATP, como o nome implica, usam a energia contida na molécula de ATP para dirigir o movimento de moléculas/íons através da membrana. Existem dois grupos de transportadores dependentes de ATP: as ATPases transportadoras de íons e os transportadores com cassete de ligação a ATP (ABC). As ATPases transportadoras de íons são subdivididas em ATPases do tipo P e ATPases do tipo V.^a As ATPases do tipo P são fosforiladas durante o ciclo de transporte. A ATPase de Na^+/K^+ é um exemplo importante de ATPase do tipo P. Com a hidrólise de cada molécula de ATP, três íons de Na^+ são transportados para fora da célula e dois íons de K^+ são trazidos para dentro da célula. A ATPase de Na^+/K^+ está presente em todas as células e exerce papel decisivo no estabelecimento dos gradientes iônicos e elétricos celulares, bem como na manutenção do volume celular (Cap. 2).

As ATPases de H^+ do tipo V são encontradas na membrana de várias organelas intracelulares (p. ex., endossomos, lisossomos) e, como resultado, também são referidas como ATPases de H^+ vacuolares. A ATPase de H^+ encontrada na membrana plasmática exerce papel importante na acidificação da urina (Cap. 37).



Ao nível celular

A ATPase de Na^+/K^+ (também chamada bomba de Na^+/K^+ ou apenas bomba de Na^+) está presente em todas as células e é responsável pelo estabelecimento dos gradientes de Na^+ e K^+ através da membrana plasmática. Estes gradientes, por sua vez, fornecem energia para a execução de várias funções celulares essenciais (Cap. 2). A ATPase de Na^+/K^+ é composta por três subunidades (α , β e γ), a proteína existente na membrana segue uma composição estequiométrica de 1α , 1β , 1γ . A subunidade α contém sítios de ligação para Na^+/K^+ e ATP. Esta é também a subunidade que liga glicosídeos cardíacos (p. ex., ouabaína), que inibem especificamente a enzima. Ela tem um domínio transmembrana e três domínios intracelulares: fosforilação (domínio P), ligador de nucleotídeo (domínio N) e efetor (domínio A). Embora a subunidade α seja a subunidade funcional da enzima (i. e., hidrolisa ATP, liga Na^+ a K^+ , e os transloca através da membrana), não pode funcionar sem a subunidade β . A subunidade β é responsável por direcionar a subunidade α para a membrana e também parece modular a afinidade da ATPase de Na^+/K^+ pelo Na^+ e K^+ . As subunidades α e β podem realizar o transporte de Na^+ e K^+ na ausência da subunidade γ . Entretanto, a subunidade γ parece exercer papel regulatório. A subunidade γ é membro de uma família de proteínas chamadas proteínas FXYP (assim nomeadas devido à sequência de aminoácidos FXYP encontrada nelas).

Os transportadores ABC representam um amplo grupo de transportadores de membrana. São encontrados em ambas as células, procarióticas e eucarióticas, e têm domínios de aminoácidos que ligam ATP (i. e., domínios ABC). Até o presente, foram identificados sete subgrupos de transportadores ABC em seres humanos e mais de 40 transportadores específicos. Estes transportadores transportam um grupo diversificado de moléculas/íons, tais como Cl^- , colesterol, ácidos biliares, fármacos, ferro e ânions orgânicos.

Como moléculas de importância biológica entram e saem das células por meio dos transportadores de membrana, o transporte de membrana é específico e regulado. Embora alguns transportadores de membrana sejam amplamente expressos em todas as células (p. ex., ATPase de Na^+/K^+), a expressão de muitos outros transportadores é limitada a determinados tipos celulares específicos. Esta especificidade de expressão ajusta a função da célula ao órgão em está localizada (p. ex., os transportadores de sódio-glicose acoplados SGLT-1 e SGLT-2 nas células epiteliais do intestino e túbulos proximais renais). Além disso, a quantidade de uma molécula que é transportada através da membrana pode ser regulada. Essa regulação pode acontecer via alteração do número de transportadores na membrana ou pela alteração da velocidade/cinética dos transportadores individuais (p. ex., o tempo em que um canal iônico permanece no estado aberto versus no estado fechado), ou ainda ambas.



Na clínica

A fibrose cística é uma doença autossômica recessiva caracterizada por infecções pulmonares crônicas, insuficiência pancreática e infertilidade em meninos e homens. A morte geralmente resulta de insuficiência respiratória. É mais prevalente em brancos e é a doença genética letal mais comum nesta população, ocorrendo com uma incidência de 1 caso em cada 3 mil bebês nascidos vivos. Resulta de uma mutação em um gene localizado no cromossomo 7 que codifica um transportador ABC. Até o momento, já foram identificadas mais de mil mutações nesse gene. A mutação mais frequente é a deleção de uma fenilalanina na posição 508 (F508del). Por causa dessa deleção, há intensificação da degradação da proteína pelo retículo endoplasmático e, como consequência, o transportador não alcança a membrana plasmática. Este transportador, chamado regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), normalmente funciona como um canal de Cl^- e também regula outros transportadores de membrana (p. ex., o canal de Na^+ epitelial [ENaC]). Assim, em indivíduos com fibrose cística, o transporte epitelial defeituoso é responsável pelo processo fisiopatológico. Exemplificando, em pacientes não afetados pela fibrose cística, as células epiteliais que revestem as vias aéreas no pulmão são cobertas por uma camada de muco que captura as partículas e bactérias inaladas. Em seguida, os cílios presentes nas células epiteliais transportam o material capturado para fora do pulmão em um processo denominado transporte mucociliar (Cap. 26). Nos pacientes com fibrose cística, a incapacidade de secretar Cl^- , Na^+ e H_2O resulta em aumento da viscosidade do muco da superfície das vias aéreas. Com isso, os cílios não conseguem transportar as bactérias e demais patógenos capturados para fora do pulmão. Isto, por sua vez, leva a infecções pulmonares recorrentes e crônicas. O processo inflamatório que acompanha essas infecções finalmente destrói o tecido pulmonar, acarretando insuficiência pulmonar e morte. Em 2015, a U.S. Food and Drug Administration aprovou o uso do lumacaftor/ivacaftor, dois fármacos que, em combinação, aumentam a quantidade de F508del CFTR na membrana plasmática das células epiteliais do pulmão.

Transporte Vesicular

Soluto e água podem ser trazidos para dentro da célula por meio de um processo de endocitose, e liberados da célula através do processo de exocitose. A endocitose é o processo pelo qual um pedaço da membrana plasmática é pinçado e internalizado para dentro da célula, enquanto a exocitose é o processo em que as vesículas existentes dentro da célula se fundem à membrana plasmática. Nestes dois processos, a integridade da membrana plasmática é mantida e as vesículas permitem a transferência dos conteúdos entre os compartimentos celulares. Em algumas células (p. ex., nas células epiteliais que revestem o trato gastrointestinal), a endocitose através de uma membrana da célula é seguida de exocitose através da membrana oposta. Isto permite o transporte de substâncias dentro de vesículas ao longo do epitélio em um processo denominado transcitose.

A endocitose ocorre de três formas. A primeira é a pinocitose, que consiste na captação inespecífica de pequenas moléculas e água para dentro da célula. A pinocitose é uma característica proeminente nas células endoteliais que revestem os capilares e é responsável por uma parte da troca de líquidos que ocorre ao longo destes vasos. A segunda forma de endocitose, a fagocitose, permite a internalização celular de partículas grandes (p. ex., bactérias, restos celulares). Este processo é uma característica importante das células do sistema imune (p. ex., neutrófilos e macrófagos). Com frequência, embora nem sempre, a fagocitose é um processo mediado por receptor. Os macrófagos, por exemplo, têm receptores em sua superfície que se ligam à porção Fc de imunoglobulinas. Ao invadirem o corpo, as bactérias frequentemente são cobertas com anticorpos em um processo denominado opsonização. Estas bactérias, então, ficam presas na membrana de macrófagos pela porção cristalizável do fragmento (Fc) da imunoglobulina, são fagocitadas e destruídas no interior da célula. O terceiro mecanismo de endocitose é a endocitose mediada por receptor, que permite a captação de moléculas específicas para dentro da célula. Nesta forma de endocitose, as moléculas se ligam a receptores na superfície celular. A endocitose envolve algumas proteínas acessórias, tais como adaptina, clatrina e a GTPase dinamina ([Fig. 1.5](#)).

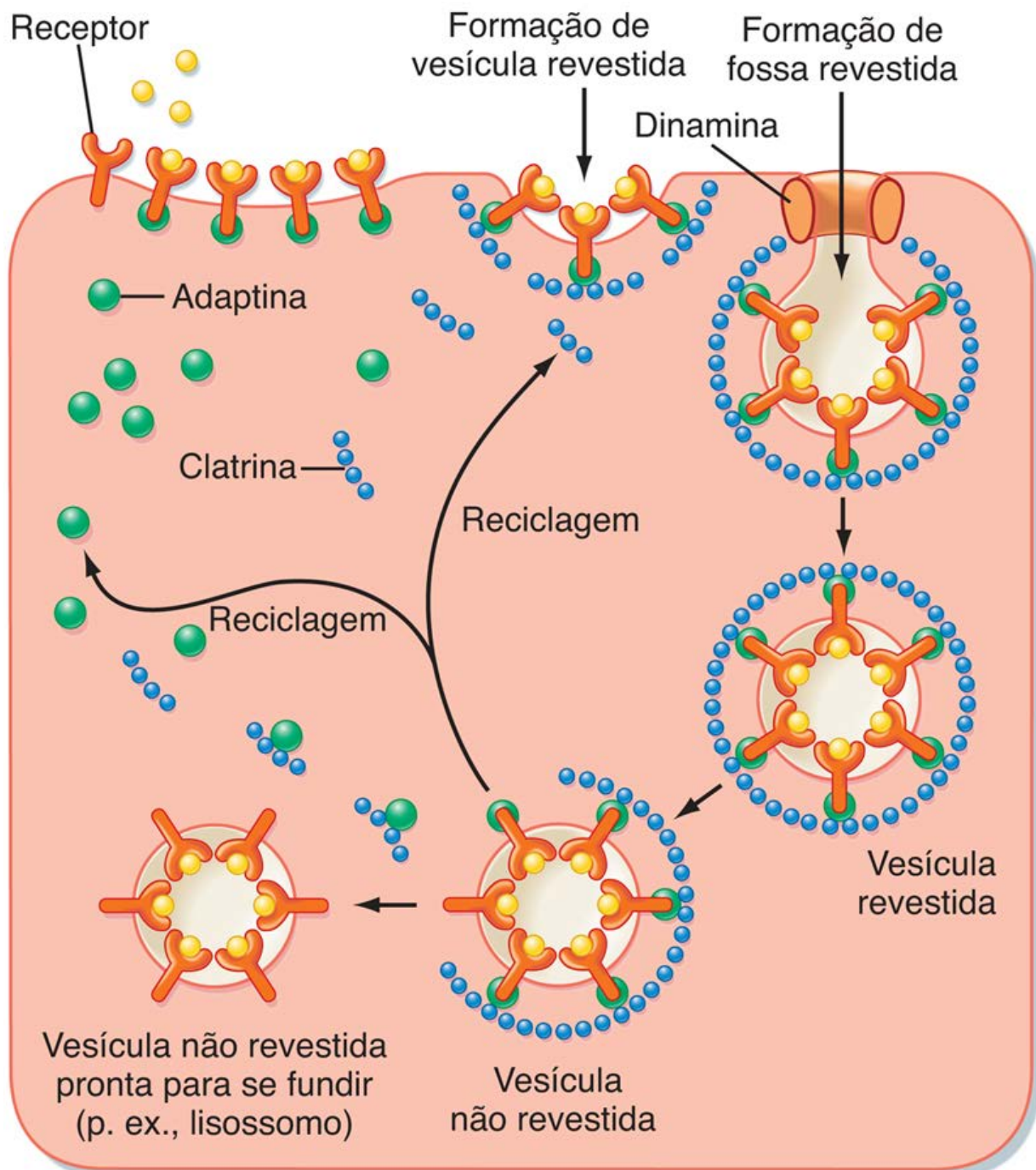


FIG. 1.5 Endocitose mediada por receptor. Os receptores presentes na superfície da célula se ligam ao ligante. Forma-se uma fossa revestida de clatrina com a adaptina ligando as moléculas do receptor à clatrina. A dinamina, uma trifosfatase de guanosina (GTPase), auxilia a separação da vesícula endocítica da membrana. Uma vez dentro da célula, a clatrina e as moléculas de adaptina se dissociam e são recicladas. A vesícula descoberta está pronta para se fundir com outras organelas celulares (p. ex., lisossomos). (Adaptado de Ross MH, Pawlina W: Histology, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.)



Ao nível celular

As proteínas localizadas na membrana plasmática das células são constantemente removidas e substituídas por proteínas recém-sintetizadas. Como resultado, as proteínas de membrana são constantemente substituídas. Um mecanismo pelo qual as proteínas da membrana são “marcadas” para substituição é via fixação de ubiquitina à porção citoplasmática da proteína. A ubiquitina é uma proteína de 76 aminoácidos fixada de modo covalente a uma proteína de membrana (em geral, ao aminoácido lisina) através de uma classe de enzimas chamadas ubiquitina ligases. Um grupo importante dessas ligases é a família de proteínas negativamente moduladas durante o desenvolvimento 4 (Nedd4)/Nedd4 familiarmente similares. Depois que uma proteína de membrana é ubiquitinada, ela é endocitada e degradada pelos lisossomos ou pelo proteossomo. As células também contêm enzimas desubiquitinantes (DUBs). Assim, o tempo que uma proteína permanece na membrana plasmática depende da velocidade com que os grupos

ubiquitina são adicionados pelas ligases versus a velocidade com que são removidos pelas DUBs. A reabsorção de Na^+ pelos ductos coletores renais, por exemplo, é estimulada pelo hormônio suprarrenal aldosterona (Caps. 34 e 35). Uma das ações da aldosterona é inibir a Nedd4-2. Isto impede a ubiquitinação do ENaC na membrana apical das células epiteliais. Desta forma, os canais ficam retidos por mais tempo na membrana e, como resultado, mais Na^+ entra na célula e é, assim, reabsorvido.

A exocitose pode ser constitutiva ou regulada. A secreção constitutiva ocorre, por exemplo, em plasmócitos que secretam imunoglobulinas ou em fibroblastos secretores de colágeno. A secreção regulada ocorre nas células endócrinas, neurônios e células glandulares exócrinas (p. ex., células acinares do pâncreas). Nestas células, o produto secretório (p. ex., hormônio, neurotransmissor ou enzima digestiva), após a síntese e o processamento no retículo endoplasmático rugoso e no aparelho de Golgi, é armazenado no citoplasma dentro de grânulos secretórios até que um sinal apropriado para secreção seja recebido. Estes sinais podem ser hormonais ou neurais. Quando a célula recebe o estímulo adequado, a vesícula secretória se funde à membrana plasmática e libera seus conteúdos no líquido extracelular. A fusão da vesícula com a membrana é mediada por algumas proteínas acessórias. Um grupo importante é o das proteínas SNARE (receptor do ligante de NSF solúvel, onde NSF é o fator sensível à N-etilmaleimida). Estas proteínas de membrana ajudam a direcionar a vesícula secretória para a membrana plasmática. O processo de secreção geralmente é deflagrado por um aumento da concentração de Ca^{++} intracelular ($[\text{Ca}^{++}]$). Entretanto, há duas exceções notáveis a esta regra geral: (1) a secreção de renina pelas células justaglomerulares do rim ocorre com uma diminuição do Ca^{++} intracelular (Caps. 34 e 35), do mesmo modo como ocorre com (2) a secreção de paratormônio pela glândula paratireoide (Cap. 40).



Na clínica

O colesterol é um componente importante das células (p. ex., é um componente essencial das membranas). No entanto, a maioria das células é incapaz de sintetizar colesterol e, portanto, tem que obtê-lo a partir do sangue. O colesterol normalmente é ingerido na dieta e transportado pelo sangue na forma associada a lipoproteínas. As lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) existentes no sangue levam colesterol para as células, nas quais se ligam aos receptores de LDL presentes na membrana plasmática. Depois de se ligarem à LDL, os receptores são recolhidos no interior de “fossas” e endocitados na forma de vesículas cobertas de clatrina. Dentro da célula, os endossomos liberam a LDL e, em seguida, reciclam os receptores de LDL de volta à superfície celular. Dentro da célula, a LDL é degradada em lisossomos e o colesterol é disponibilizado para a célula. Os defeitos no receptor de LDL impedem a captação celular de LDL. Os indivíduos com este tipo de defeito apresentam níveis elevados de LDL no sangue—frequentemente chamado de “colesterol ruim” por estar associado ao desenvolvimento de placas contendo colesterol na camada muscular lisa das artérias. Este processo, a aterosclerose, está associado ao risco aumentado de ataques cardíacos em consequência da obstrução das artérias coronárias.

Princípios Básicos do Transporte de Solutos e Água

Como já notado, a membrana plasmática, com seu centro hidrofóbico, é uma barreira efetiva ao movimento de quase todas as moléculas de importância biológica para dentro ou para fora da célula. Assim, as proteínas de transporte da membrana fornecem a via que permite a ocorrência do transporte para dentro e para fora das células. Entretanto, a presença de uma via não basta para que o transporte ocorra, sendo necessária também a existência de uma força motriz adequada. Nesta seção, são apresentados os princípios básicos de difusão, transportes ativo e passivo, e osmose. Estes tópicos são discutidos em maior profundidade em outras seções do livro.

Difusão

A difusão é o processo pelo qual as moléculas se movem de modo espontâneo de uma área de alta concentração para outra de baixa concentração. Assim, sempre que houver um gradiente de concentração, a difusão das moléculas da região de alta concentração para a região de baixa concentração dissipará o gradiente (como será discutido adiante, o estabelecimento de gradientes de concentração para moléculas requer um gasto de energia). A difusão é um processo aleatório governado pelo movimento térmico das moléculas. A primeira lei de difusão de Fick quantifica a velocidade com que uma molécula se difunde do ponto A para o ponto B:

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta X}$$

Equação 1.1

Onde:

J = fluxo ou velocidade de difusão por unidade de tempo
D = coeficiente de difusão
A = área através da qual ocorre a difusão
 ΔC = diferença de concentração entre os pontos A e B
 ΔX = distância em que se dá a difusão

O coeficiente de difusão considera a energia térmica da molécula, seu tamanho e a viscosidade do meio através do qual a difusão acontece. Para moléculas esféricas, D é calculado pela equação de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta}$$

Equação 1.2

Onde:

k = constante de Boltzmann
T = temperatura em graus Kelvin
r = raio da molécula
 η = viscosidade do meio

De acordo com as [Equações 1.1 e 1.2](#), a velocidade de difusão será mais rápida para moléculas pequenas do que para moléculas maiores. Além disso, as velocidades de difusão são altas a temperaturas elevadas, na presença de grandes gradientes de concentração, e quando a difusão ocorre em meio de baixa viscosidade. Se todas as demais variáveis forem mantidas constantes, a velocidade de difusão estará linearmente correlacionada com o gradiente de concentração.

A equação de Fick também pode ser aplicada à difusão de moléculas através de uma barreira, como a bicamada lipídica. Ao ser aplicado à difusão de uma molécula através de uma bicamada, o coeficiente de difusão (D) incorpora as propriedades da bicamada e, em especial, a habilidade da molécula de se difundir através da bicamada. Para quantificar a interação da molécula com a bicamada, usa-se o termo coeficiente de partição (β). Se uma molécula se “dissolve” igualmente no líquido que banha a bicamada lipídica (p. ex., água) e na bicamada lipídica, $\beta = 1$. Se a molécula se dissolve mais facilmente na bicamada lipídica, $\beta > 1$; e se a dissolução da molécula for mais difícil na bicamada lipídica, $\beta < 1$. Para uma bicamada lipídica simples, quanto mais lipossolúvel for a molécula, maior será o coeficiente de partição e, portanto, o coeficiente de difusão — e portanto a velocidade de difusão da molécula através da bicamada — será maior. Nesta situação, ΔC representa a diferença de concentração através da membrana, A é a área da membrana e ΔX é a espessura da membrana.

Outra equação útil para quantificação da difusão de moléculas através da membrana plasmática (ou de qualquer membrana) é a seguinte:

$$J = -P(C_i - C_e)$$

Equação 1.3

Onde:

J = fluxo ou velocidade de difusão através da membrana
P = coeficiente de permeabilidade
 C_i = concentração da molécula dentro da célula
 C_e = concentração da molécula fora da célula

Esta equação deriva da equação de Fick ([Eq. 1.1](#)). P incorpora D, ΔX , A e o coeficiente de partição (β). P é expresso em unidades de velocidade (p. ex., centímetros por segundo), enquanto C está em unidades de moles/cm³. Assim, as unidades de fluxo são moles por centímetro quadrado por segundo (mol/cm²/s). Os valores de P podem ser obtidos experimentalmente para qualquer molécula e bicamada.

Como notado, a porção fosfolipídica da membrana plasmática representa uma barreira efetiva a numerosas moléculas de importância biológica. Em consequência, a difusão através da fase lipídica da membrana plasmática é um processo ineficiente para a movimentação dessas moléculas através da membrana. Foi estimado que, para uma célula de 20 μ m de diâmetro e com uma membrana plasmática composta somente de fosfolípidos, a dissipação de um gradiente de ureia imposto através da membrana demoraria cerca de 8 minutos. Gradientes similares de glicose e de aminoácidos demorariam cerca de 14 horas para serem dissipados, enquanto gradientes iônicos levariam anos para se dissipar.

Como observado antes, a vasta maioria das moléculas de importância biológica atravessa as membranas celulares por meio de transportadores de membrana específicos, em vez de difusão pela porção lipídica da membrana. Mesmo assim, a Equação 1.3 pode e tem sido usada para quantificar a difusão de moléculas através de muitas membranas biológicas.

Quando isto é feito, o valor do coeficiente de permeabilidade (P) reflete as propriedades da via (p. ex., transportador de membrana ou, em alguns casos, vários transportadores) usada pela molécula para atravessar a membrana.

Apesar das limitações do uso do conceito de difusão para descrever e compreender o transporte de moléculas através das membranas celulares, ele é importante para compreender as trocas gasosas nos pulmões (Cap. 24), o movimento das moléculas pelo citoplasma celular, e o movimento das moléculas entre as células no líquido extracelular. Exemplificando, uma das respostas fisiológicas do músculo esquelético ao exercício é o recrutamento ou abertura de capilares que não são perfundidos em repouso. Essa abertura de capilares previamente fechados aumenta a densidade capilar e, assim, diminui a distância de difusão entre o capilar e a fibra muscular de modo a permitir que os combustíveis celulares (p. ex., ácidos graxos e glicose) e o oxigênio sejam distribuídos mais rápido à fibra muscular em contração. No músculo em repouso, a distância média entre uma fibra muscular e um capilar é estimada em 40 µm. Entretanto, com o exercício, esta distância cai para 20 µm ou menos.

Gradiente Eletroquímico

O gradiente eletroquímico (também chamado diferença de potencial eletroquímico) é usado para quantificar a força motriz que atua em uma molécula fazendo-a se mover através de uma membrana. O gradiente eletroquímico de qualquer molécula ($\Delta\mu_x$) é calculado da seguinte maneira:

$$\Delta\mu_x = RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} + z_x F V_m \quad \text{Equação 1.4}$$

Onde:

R = constante dos gases

T = temperatura em graus Kelvin

ln = logaritmo natural

$[X]_i$ = concentração de X dentro da célula

$[X]_e$ = concentração de X fora da célula

z_x = valência de moléculas carregadas

F = constante de Faraday

V_m = potencial de membrana ($V_m = V_i - V_e$)^b

O gradiente eletroquímico é uma medição da energia livre disponível para a realização do trabalho útil de transportar a molécula através da membrana. Tem dois componentes: um componente representa a energia do gradiente de concentração de X através da membrana (diferença de potencial químico); o segundo componente (diferença de potencial elétrico) representa a energia associada ao movimento de moléculas com carga (p. ex., íons) através da membrana quando há um potencial de membrana (i. e., $V_m \neq 0$ mV). Assim, no caso do movimento de glicose através da membrana, somente as concentrações de glicose dentro e fora da célula precisam ser consideradas (Fig. 1.6A). No entanto, o movimento de K^+ através da membrana, por exemplo, seria determinado pelas concentrações de K^+ dentro e fora da célula, e a partir da voltagem da membrana (Fig. 1.6B).

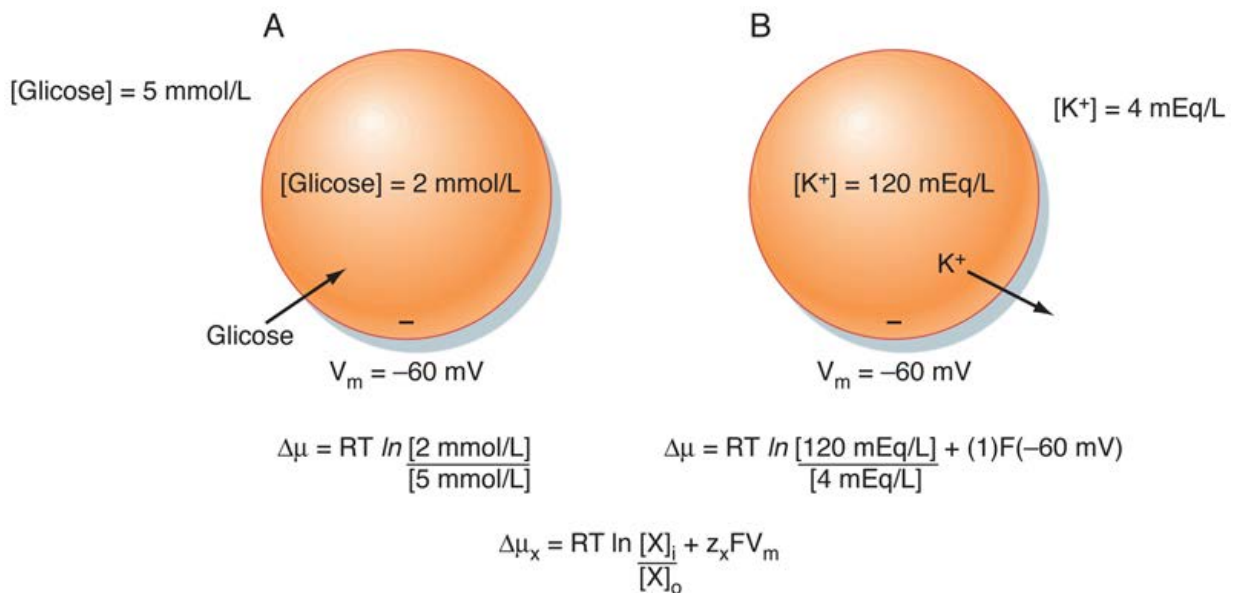


FIG. 1.6 Gradientes eletroquímicos e transporte celular de moléculas. A, Como a glicose não tem carga, o gradiente eletroquímico é determinado unicamente pelo gradiente de concentração de glicose através da membrana. Como mostrado, seria esperado que o gradiente de concentração de glicose direcionasse a glicose para dentro da célula. B, Como o K⁺ tem carga, o gradiente eletroquímico é determinado pelo gradiente de concentração e pela voltagem da membrana (V_m). O potencial de equilíbrio de Nernst para K⁺ (E_{K^+}), calculado pela [Equação 1.5a](#), é de $-90,8 \text{ mV}$ ($E_{K^+} = V_m$ no equilíbrio). A energia no gradiente de concentração, que dirige K⁺ para fora da célula, é portanto proporcional a $+90,8 \text{ mV}$. A voltagem de membrana de -60 mV dirige o K⁺ para dentro da célula. Desta forma, o gradiente eletroquímico, ou força motriz líquida, é de $2,97 \text{ kJ/mol}$ (equivalente a $30,8 \text{ mV}$), que dirige K⁺ para fora da célula.

A [Equação 1.4](#) pode ser usada para derivar a equação de Nernst para a situação em que uma molécula esteja em equilíbrio ao longo da membrana (i. e., $\Delta\mu = 0$):

$$0 = RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} + z_x F V_m \quad \text{Equação 1.5a}$$

$$-RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} + z_x F V_m$$

$$V_m = -\frac{RT}{z_x F} \ln \frac{[X]_i}{[X]_o}$$

Alternativamente,

$$V_m = \frac{RT}{z_x F} \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} \quad \text{Equação 1.5b}$$

O valor de V_m calculado pela equação de Nernst representa a condição de equilíbrio e é referido como potencial de equilíbrio de Nernst (E_x ou V_m em que não há transporte líquido da molécula através da membrana). Deve ser evidente que o potencial de equilíbrio de Nernst quantifica a energia em um gradiente de concentração e expressa essa energia em mV. No caso da célula representada na [Figura 1.6B](#), por exemplo, a energia no gradiente K⁺ (derivada do potencial de equilíbrio de Nernst para K⁺ [E_{K^+}]) é proporcional a $90,8 \text{ mV}$ (fazendo o K⁺ se mover para fora da célula). Isto é oposto e de maior magnitude do que a energia na voltagem da membrana ($V_m = -60 \text{ mV}$), que faz o K⁺ entrar na célula. Como resultado, o gradiente eletroquímico é tal que o movimento líquido do K⁺ ao longo da membrana será para fora da célula. Outra forma

de estabelecer isso é considerar que a força motriz líquida para o K^+ ($V_m - E_{K^+}$) vale 30,8 mV (conduzindo o K^+ para fora da célula). Isto está descrito de modo mais detalhado no [Capítulo 2](#).

A 37 °C, a equação de Nernst pode ser descrita como a seguir, substituindo a função de logaritmo natural pela função de logaritmo na base 10:

$$E_x = -\frac{61,5 \text{ mV}}{z_x} \log \frac{[X]_i}{[X]_e} \quad \text{Equação 1.6a}$$

ou

$$E_x = \frac{61,5 \text{ mV}}{z_x} \log \frac{[X]_e}{[X]_i} \quad \text{Equação 1.6b}$$

Estas são as formas mais comumente usadas da equação de Nernst. Nestas equações, é evidente que, para um íon univalente (p. ex., Na^+ , K^+ , Cl^-), um gradiente de concentração de 10 vezes ao longo da membrana equivale energeticamente a uma diferença de potencial elétrico de 61,5 mV (a 37 °C), enquanto um gradiente de 100 vezes equivale a uma diferença de potencial elétrico de 123 mV. Similarmente, para um íon divalente (p. ex., Ca^{++}), um gradiente de concentração de 10 vezes equivale a uma diferença de potencial elétrico de 30,7 mV porque o “z” nas [Equações 1.6a e 1.6b](#) é igual a 2.

Transportes Ativo e Passivo

Quando o movimento líquido de uma molécula através de uma membrana ocorre na direção prevista pelo gradiente eletroquímico, esse movimento é denominado transporte passivo. Desta forma, para os exemplos mostrados na [Figura 1.6](#), o movimento da glicose para dentro da célula e o movimento de K^+ para fora da célula seriam considerados transporte passivo. O transporte dito passivo por vezes é referido como “transporte morro abaixo” ou “transporte a favor do gradiente eletroquímico”. Em contraste, se o movimento líquido de uma molécula através da membrana é oposto àquele previsto pelo gradiente eletroquímico, tal movimento é denominado transporte ativo, um processo que requer gasto de energia (p. ex., ATP). O transporte ativo às vezes é referido como “transporte morro acima” ou “transporte contra o gradiente eletroquímico”.

Nas várias classes de proteínas de transporte da membrana plasmática, o movimento da H_2O através dos canais de água é um processo passivo (veja discussão adiante), do mesmo modo como o movimento de íons através dos canais iônicos e o transporte de moléculas via uniportadores (p. ex., transporte de glicose via GLUT-1). Os transportadores dependentes de ATPase podem usar a energia contida no ATP para dirigir o transporte ativo de moléculas (p. ex., ATPase de Na^+/K^+ , ATPase de H^+ , ou transportadores ABC). Como o transporte está diretamente acoplado à hidrólise de ATP, ele é referido como transporte ativo primário. Os transportadores de soluto que acoplam o movimento de duas ou mais moléculas/íons (p. ex., antiportador de $3Na^+/Ca^{++}$) frequentemente transportam uma ou mais moléculas/íons (um íon de Ca^{++} , neste exemplo) contra seus respectivos gradientes eletroquímicos por meio do uso da energia contida no gradiente eletroquímico da(s) outra(s) molécula/ion(s) (no exemplo, três Na^+). Quando isto ocorre, diz-se que a(s) molécula/ion(s) transportada(s) contra seus gradientes eletroquímicos é(são) transportada(s) por mecanismos de transporte ativo secundário ([Fig. 1.7](#)).

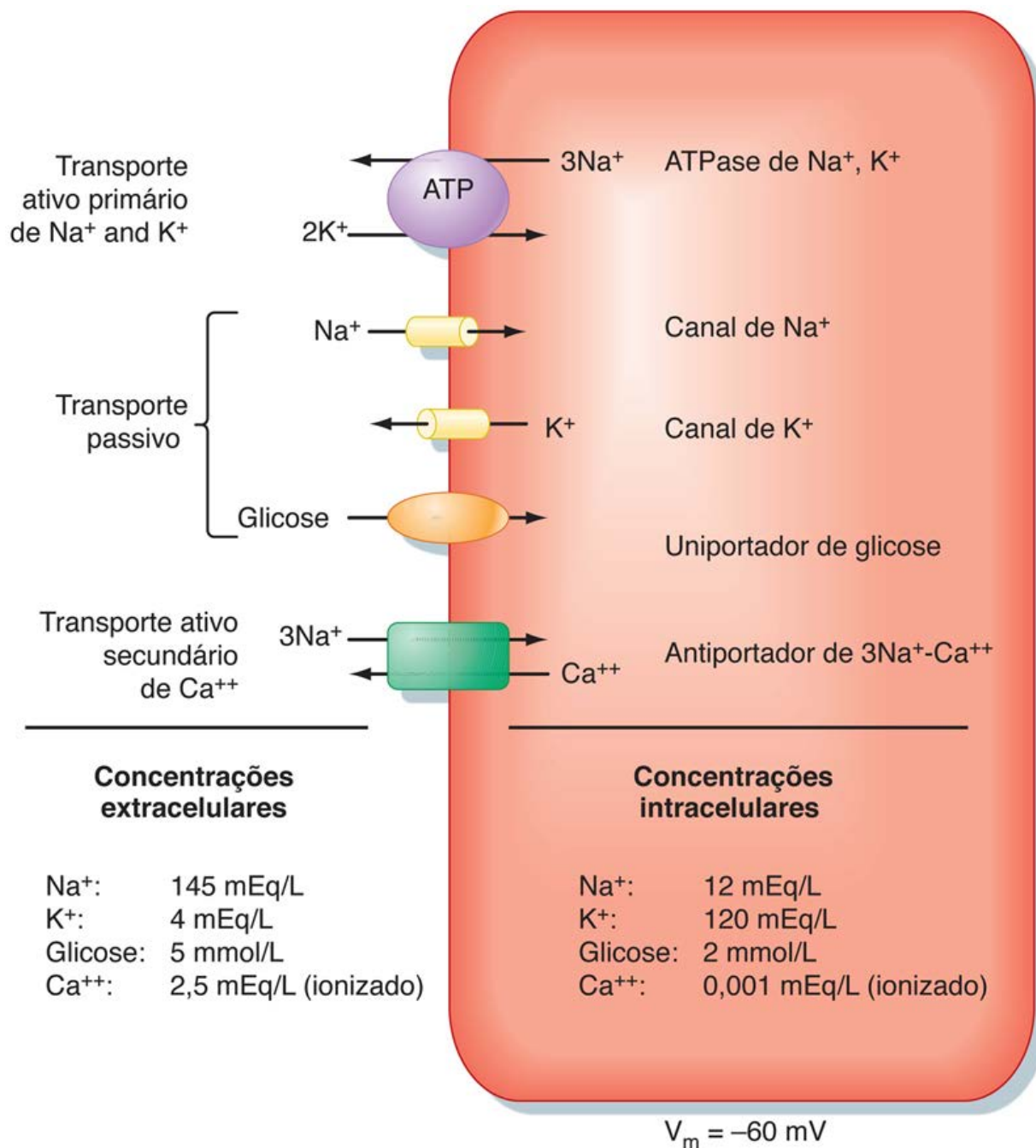


FIG. 1.7 Exemplos de vários transportadores de membrana ilustrando as formas dos transportes ativo primário, passivo e ativo secundário. Veja detalhes no texto. ATP, trifosfato de adenosina.

Osmose e Pressão Osmótica

O movimento da água através das membranas celulares se dá pelo processo de osmose. O movimento da água é passivo, com a força motriz para este movimento sendo a diferença de pressão osmótica através da membrana celular. A [Figura 1.8](#) ilustra o conceito de osmose e a quantificação da pressão osmótica de uma solução.

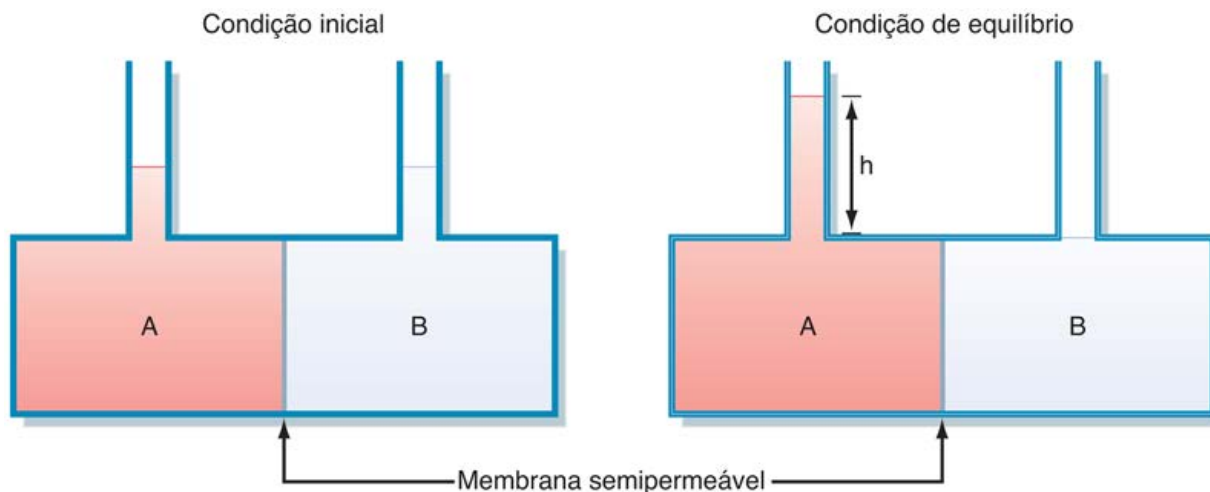


FIG. 1.8 Representação esquemática do movimento osmótico da água e da geração de pressão osmótica. Os compartimentos A e B estão separados por uma membrana semipermeável (i. e., a membrana é altamente permeável à água, mas impermeável ao soluto). O compartimento A contém um soluto, enquanto o compartimento B contém somente água destilada. Com o passar do tempo, a água se move por osmose do compartimento B para o compartimento A. (Observe: Este movimento de água é dirigido pelo gradiente de concentração da água. Devido à presença de partículas de soluto no compartimento A, a concentração de água no compartimento A é inferior à existente no compartimento B. Em consequência, a água se move através da membrana semipermeável do compartimento B para o compartimento A seguindo seu gradiente de concentração.) Isto faz o nível de líquido aumentar no compartimento A e diminuir no compartimento B. No equilíbrio, a pressão hidrostática exercida pela coluna de água (h) paralisa o movimento líquido de água do compartimento B para o A. Assim, no equilíbrio, a pressão hidrostática é igual e oposta à pressão osmótica exercida pelas partículas de soluto no compartimento A. (Redesenhado de Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006.)

A pressão osmótica é determinada pelo número de moléculas de soluto dissolvidas na solução e independe de fatores como o tamanho das moléculas, sua massa ou natureza química (p. ex., valência). A pressão osmótica (π), medida em atmosferas (atm), é calculada pela lei de van't Hoff do seguinte modo:

$$\pi = nCRT$$

Equação 1.7

Onde:

n = número de partículas dissociáveis por molécula

C = concentração total de soluto

R = constante dos gases

T = temperatura em graus Kelvin



Na clínica

A glicose é transportada pelas células epiteliais que revestem o trato gastrointestinal (intestino delgado) e pelas células que formam os túbulos proximais dos rins. No trato gastrointestinal, a glicose é absorvida a partir dos alimentos ingeridos. No rim, o túbulo proximal reabsorve a glicose que foi filtrada ao longo dos capilares glomerulares e, deste modo, impede sua perda na urina. A captação de glicose para dentro da célula epitelial a partir do lúmen do intestino delgado e do lúmen do túbulo proximal é um secundário processo ativo envolvendo os transportadores de sódio-glicose acoplados SGLT-1 e SGLT-2. O SGLT-2 transporta uma molécula de glicose com um íon de Na^+ , e a energia no gradiente eletroquímico de Na^+ (para dentro da célula) dirige a secundária captação ativa de glicose. De acordo com a equação a seguir, para calcular o gradiente eletroquímico, e se o potencial de membrana (V_m) for -60 mV e há um gradiente $[\text{Na}^+]$ de 10 vezes através da membrana, um gradiente de glicose de aproximadamente 100 vezes poderia ser gerado pelo SGLT-2:

$$\frac{[\text{glicose}]_i}{[\text{glicose}]_e} = \frac{[\text{Na}^+]_e}{[\text{Na}^+]_i} \times 10^{-V_m / 61,5 \text{ mV}}$$

Assim, se a concentração de glicose intracelular for de 2 mmol/L, a célula poderia diminuir a concentração de glicose extracelular para cerca de 0,02 mmol. Entretanto, aumentando o número de íons Na⁺ transportados com glicose de um para dois, o SGLT-1 pode gerar um gradiente de glicose de quase 10 mil vezes:

$$\frac{[\text{glicose}]_i}{[\text{glicose}]_e} = \left(\frac{[\text{Na}^+]_e}{[\text{Na}^+]_i} \right)^2 \times 10^{-2V_m / 61,5 \text{ mV}}$$

Mais uma vez, se a concentração intracelular de glicose for de 2 mmol/L, o SGLT-1 poderia remover quase toda a glicose do lúmen do intestino delgado ou do lúmen do túbulo proximal (i. e., a concentração de glicose luminal $\approx$ 0,0002 mmol/L).

Para uma molécula que não se dissocia na água, como a glicose ou a ureia, uma solução contendo 1 mmol/L destas moléculas a 37 °C pode exercer uma pressão osmótica de $2,54 \times 10^{-2}$ atm, como calculado com a [Equação 1.7](#) e os valores a seguir:

$$\begin{aligned} n &= 1 \\ C &= 0,001 \text{ mol/L} \\ R &= 0,082 \text{ atm L/mol K} \\ T &= 310 \text{ °K} \end{aligned}$$

Como 1 atm é igual a 760 mmHg ao nível do mar, π para esta solução também pode ser expresso como 19,3 mmHg. Alternativamente, a pressão osmótica pode ser expressa em termos de osmolaridade (veja a próxima seção). Independentemente da molécula, uma solução contendo 1 mmol/L da molécula, portanto, exerce uma pressão osmótica proporcional a 1 mOsm/L.

No caso das moléculas que se dissociam em solução, o “n” da [Equação 1.7](#) terá um valor diferente de 1. Exemplificando, uma solução de NaCl a 150 mmol/L tem osmolaridade aproximada de 300 mOsm/L porque cada molécula de NaCl se dissocia em íons Na⁺ e Cl⁻ (i. e., n = 2).⁶ Se a dissociação de uma molécula em seus íons componentes for incompleta, “n” não será um número inteiro. Assim, é possível calcular a osmolaridade de qualquer solução do seguinte modo:

$$\text{Osmolaridade} = \text{concentração} \times \text{número de partículas dissociáveis} \quad \text{Equação 1.8}$$

$$\text{mOsm/L} = \text{mmol/L} \times \text{número de partículas/mole}$$

Osmolaridade Versus Osmolalidade

Os termos osmolaridade e osmolalidade frequentemente são confundidos e usados erroneamente de modo intercambiável. Osmolaridade se refere à pressão osmótica gerada pelas moléculas de soluto dissolvidas em 1 L de solvente, enquanto a osmolalidade é o número de moléculas dissolvidas em 1 kg de solvente. Para uma solução diluída, a diferença entre osmolaridade e osmolalidade é insignificante. As medições da osmolaridade dependem da temperatura porque o volume de solvente varia com a temperatura (i. e., o volume é maior a temperaturas mais altas). Em contraste, a osmolalidade, que se baseia na massa do solvente, independe da temperatura. Por este motivo, a osmolalidade é o termo preferido para os sistemas biológicos e aqui será usado no livro inteiro. Como a água é o solvente nas soluções biológicas e líquidos corporais, e devido à natureza diluída das soluções biológicas e das soluções corporais, as osmolalidades são expressas como miliosmóis por quilograma de água (mOsm/kg de H₂O).

Tonicidade

A tonicidade de uma solução está relacionada com o efeito da solução sobre o volume de uma célula. As soluções que não mudam o volume de uma célula são ditas isotônicas. Uma solução hipotônica faz a célula inchar, enquanto uma solução hipertônica faz a célula murchar. Apesar de estar relacionada com a osmolalidade, a tonicidade também leva em consideração a habilidade das moléculas em solução de atravessarem a membrana celular.

Considere duas soluções: uma solução de sacarose a 300 mmol/L e uma solução de ureia a 300 mmol/L. Ambas as soluções têm osmolalidade de 300 mOsm/kg de H₂O e, portanto, são ditas isosmóticas (i. e., têm a mesma osmolalidade). Quando hemácias — que, para os fins a que se destina esta ilustração, também têm uma osmolalidade de líquido intracelular de 300 mOsm/kg de H₂O — são colocadas nas duas soluções, aquelas adicionadas à solução de sacarose

mantêm o volume normal, enquanto aquelas adicionadas à solução de ureia irão inchar e, eventualmente, explodir. Assim, a solução de sacarose é isotônica e a solução de ureia é hipotônica. O efeito diferencial destas soluções sobre o volume da hemácia está relacionado com a permeabilidade da membrana plasmática à sacarose e à ureia. A membrana da hemácia contém uniportadores de ureia. Por isso, a ureia atravessa facilmente a membrana celular (i. e., a célula é permeável à ureia), conduzida pelo gradiente de concentração (i. e., concentração extracelular de ureia > concentração intracelular de ureia). Por outro lado, a membrana da hemácia não contém transportadores de sacarose e, por isso, a sacarose não consegue entrar na célula (i. e., a célula é impermeável à sacarose).

Para exercer pressão osmótica através de uma membrana, uma molécula não deve atravessá-la. Como a membrana da hemácia é impermeável à sacarose, esta exerce pressão osmótica igual e contrária à pressão osmótica gerada pelos conteúdos existentes na hemácia (neste caso, 300 mOsm/kg de H₂O). Em contraste, a ureia consegue atravessar prontamente a membrana da hemácia e não pode exercer pressão osmótica para equilibrar aquela gerada pelos solutos intracelulares da hemácia. Em consequência, a sacarose é denominada um osmol efetivo, enquanto a ureia é um osmol inefetivo.

Para considerar o efeito da habilidade de uma molécula permear a membrana sob pressão osmótica, é necessário reescrever a [Equação 1.7](#) da seguinte forma:

$$\Pi_e = \sigma(nCRT) \quad \text{Equação 1.9}$$

Onde: σ é o coeficiente de reflexão (ou coeficiente osmótico) e é uma medida da habilidade relativa da molécula de atravessar a membrana celular; enquanto Π_e é a “pressão osmótica efetiva”.

No caso de uma molécula capaz de atravessar livremente a membrana celular, como a ureia do exemplo anterior, $\sigma = 0$ e nenhuma pressão osmótica efetiva é exercida (p. ex., a ureia é um osmol inefetivo para hemácias). Em contraste, $\sigma = 1$ no caso de um soluto que não pode atravessar a membrana celular (no exemplo precedente, a sacarose). Este tipo de substância é dito um osmol efetivo. Muitas moléculas não são completamente capazes nem totalmente incapazes de atravessar membranas celulares (i. e., $0 < \sigma < 1$) e geram uma pressão osmótica que é apenas uma fração daquilo que é esperado a partir da concentração de moléculas na solução.

Pressão Oncótica

A pressão oncótica é a pressão osmótica gerada pelas moléculas grandes (especialmente as proteínas) em solução. Como ilustrado na [Figura 1.9](#), a magnitude da pressão osmótica gerada por uma solução de proteína não segue a lei de van't Hoff. A causa desta relação anômala entre concentração de proteína e pressão osmótica não é totalmente conhecida, mas parece estar relacionada ao tamanho e formato da molécula proteica. Citando um exemplo, a correlação com a lei de van't Hoff é mais precisa com proteínas globulares pequenas do que com moléculas de proteína maiores.

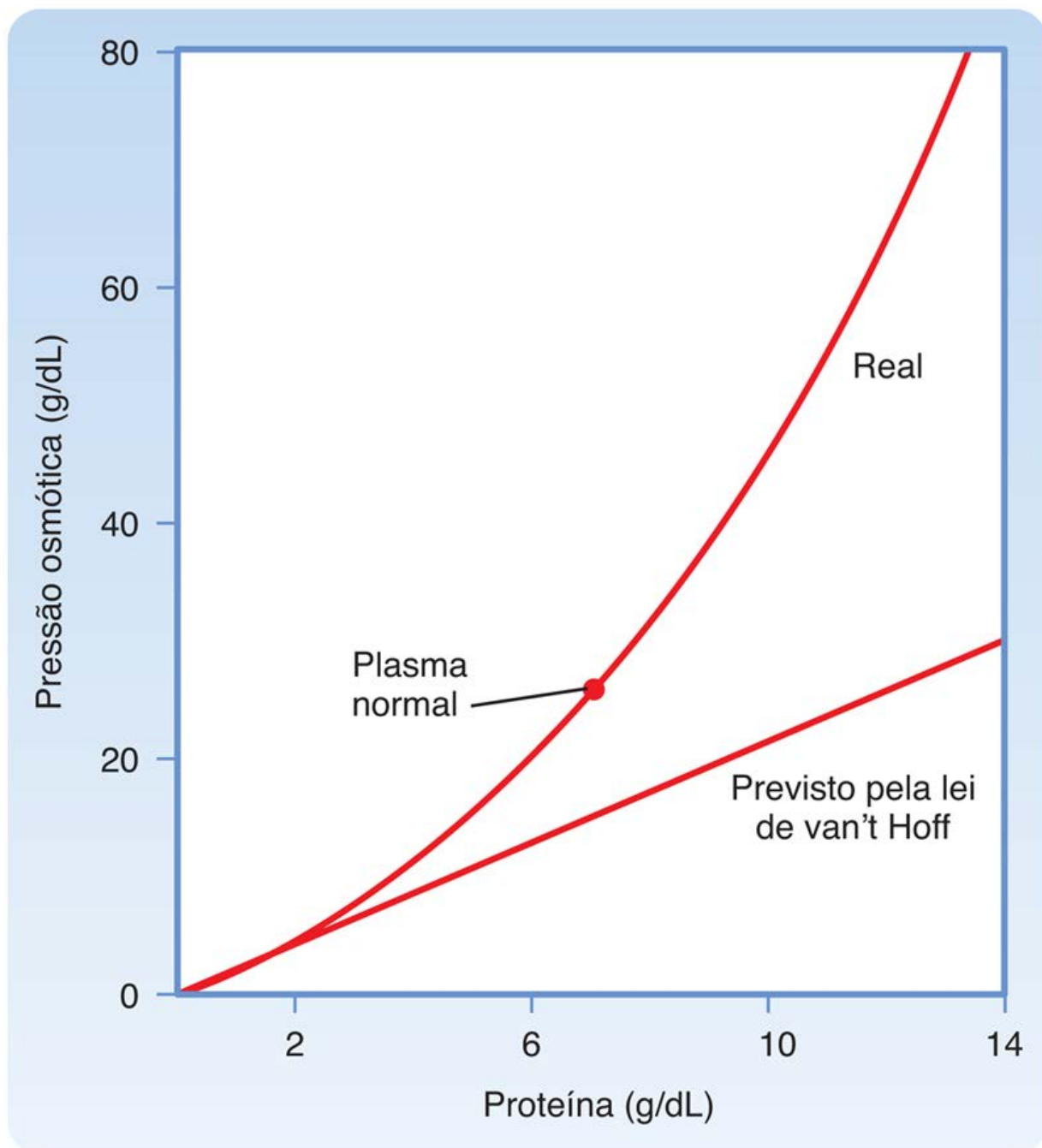


FIG. 1.9 Relação entre a concentração de proteínas plasmáticas em solução e a pressão osmótica (pressão oncótica) por elas gerada. A concentração de proteínas é expressa em gramas por decilitro. A concentração normal de proteínas do plasma está indicada. Observe como a pressão real gerada excede o previsto pela lei de van't Hoff.

A pressão oncótica exercida pelas proteínas no plasma humano tem valor normal aproximado de 26 a 28 mmHg. Embora essa pressão pareça ser pequena em relação à pressão osmótica ($28 \text{ mmHg} \approx 1,4 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$), é uma força importante envolvida na movimentação de líquido pelos capilares (Cap. 17).

Densidade Relativa

A concentração total de todas as moléculas em uma solução também pode ser medida como densidade relativa, que é definida como o peso de um volume de solução dividido pelo peso do mesmo volume de água destilada. Portanto, a densidade relativa da água destilada é 1. Como os líquidos biológicos contêm certo número de moléculas diferentes, suas densidades relativas são maiores que 1. O plasma humano normal, por exemplo, tem densidade relativa na faixa de 1,008 a 1,010.



Na clínica

A densidade relativa da urina medida no contexto clínico é usada para avaliar a capacidade de concentração urinária dos rins. A densidade relativa da urina varia de modo proporcional à sua osmolalidade. Entretanto, como a densidade

relativa depende do número e do peso das moléculas, a relação entre densidade relativa e osmolalidade nem sempre é previsível. Exemplificando, nos pacientes que receberam injeção de radiocontraste (peso molecular > 500 g/mol) para exames de raios X, os valores de densidade relativa da urina podem ser altos (1,040 a 1,050), ainda que a osmolalidade da urina seja similar à do plasma (p. ex., 300 mOsm/kg de H₂O).

Pontos-Chave

- A membrana plasmática é uma bicamada lipídica composta por fosfolípidos e colesterol, na qual está embutida uma ampla gama de proteínas. Uma classe destas proteínas de membrana (proteínas de transporte da membrana ou transportadoras) está envolvida no transporte seletivo e regulado de moléculas para dentro e para fora da célula. Estes transportadores são os canais de água (aquaporinas), canais iônicos, transportadores de soluto e transportadores dependentes de ATP.
- O movimento de moléculas através da membrana plasmática pelos canais iônicos e transportadores de soluto é dirigido pelos gradientes de concentração química, bem como pelas diferenças entre gradientes de concentração química e potencial elétrico (somente de moléculas com carga). O gradiente eletroquímico é usado para quantificar esta força motriz. Os transportadores dependentes de ATP usam a energia contida no ATP para transportar moléculas através da membrana e, muitas vezes, estabelecer os gradientes químicos e elétricos que então dirigem o transporte de outras moléculas através dos canais e pelos transportadores de soluto. O movimento da água através das aquaporinas é dirigido por uma diferença de pressão osmótica ao longo da membrana.
- O transporte através da membrana é classificado como passivo ou ativo. O transporte passivo é o movimento de moléculas conforme o esperado a partir de um gradiente eletroquímico para a molécula. O transporte ativo representa o transporte que ocorre contra o gradiente eletroquímico. O transporte ativo é dividido ainda em transporte ativo primário e transporte ativo secundário. O transporte ativo primário está diretamente acoplado à hidrólise de ATP (p. ex., transportadores dependentes de ATP). O transporte ativo secundário se dá por meio dos transportadores de soluto acoplados, para os quais o movimento passivo de uma ou mais moléculas dirige o transporte ativo de outras moléculas (p. ex., simportador de Na⁺/glicose, antiportador de Na⁺/H⁺).

Leituras Adicionais

Alberts B, et al. *Essential Cell Biology*. 4th ed. New York: Garland Science; 2014.

Altenberg GA, Ruess L. Mechanisms of water transport across cell membranes and epithelia. In: Alpern R, Moe O, Kaplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. New York: Academic Press; 2013.

Hediger MA, et al. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Mol Aspects Med*. 2013;34:95–107.

Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 7th ed. Alphen aan den Rijn, The Netherlands: Wolters Kluwer; 2016.

Rojack A, et al. A current view of mammalian aquaglyceroporins. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:301–327.

Ruess L, Altenberg GA. Mechanisms of ion transport across cell membranes. In: Alpern R, Moe O, Kaplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. New York: Academic Press; 2013.

^a Outro tipo de ATPase, as ATPases do tipo F, é encontrado nas mitocôndrias e é responsável pela síntese de ATP. Não são consideradas neste capítulo.

^b Por convenção, os valores de voltagem da membrana são os referentes ao interior da célula. Em uma célula típica, o potencial da membrana em repouso (V_m) é negativo. Valores positivos de V_m podem ser observados em algumas células excitáveis no pico do potencial de ação.

^c O NaCl não se dissocia completamente (100%) em água. O valor para n neste caso seria de 1,88, e não 2. No entanto, para simplificar, assume-se o valor de 2.

Homeostase: Volume e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. O que é estado estacionário e, tomando o exemplo do equilíbrio hídrico, quais são os elementos necessários para alcançar o estado estacionário?
2. Quais são os volumes dos compartimentos dos líquidos corporais, e como se modificam nas diversas condições?
3. De que modo os compartimentos dos líquidos corporais diferem entre si quanto à composição?
4. O que determina o potencial de membrana de repouso das células?
5. Como as células regulam o seu volume em solução isotônica, hipotônica e hipertônica?
6. Quais são as características estruturais das células epiteliais, como realizam o transporte vetorial e quais são os mecanismos gerais reguladores do transporte?

A função celular normal requer que a composição intracelular — com relação aos íons, moléculas pequenas, água, pH e uma gama de outras substâncias — seja mantida dentro de uma faixa estreita. Isto é conseguido por meio do transporte de muitas substâncias e da água para dentro e para fora da célula via proteínas de membrana de transporte, como descrito no [Capítulo 1](#). Além disso, diariamente, alimentos e água são ingeridos e produtos de descarte são excretados do corpo. Em um indivíduo saudável, estes processos ocorrem sem alterações significativas no volume dos compartimentos dos líquidos corporais nem em sua composição. A manutenção da constância do volume e da composição dos compartimentos dos líquidos corporais (bem como de suas temperaturas em animais de sangue quente e seres humanos) é denominada homeostase. O corpo humano tem vários sistemas projetados para alcançar a homeostase, cujos detalhes serão explicados ao longo dos vários capítulos deste livro. No presente capítulo, são destacados os princípios básicos subjacentes à manutenção da homeostase. Além disso, são definidos o volume e a composição dos vários compartimentos dos líquidos corporais.

Conceito de Estado Estacionário

O corpo humano é um “sistema aberto”, ou seja, substâncias são adicionadas ao corpo a cada dia e, similarmente, substâncias são eliminadas do corpo todo dia. As quantidades adicionadas ou perdidas do corpo podem variar amplamente, dependendo do ambiente, acesso a alimentos e à água, processos patológicos e até normas culturais. Em um sistema aberto deste tipo, a homeostase se dá por meio de um processo de estado estacionário.

Para ilustrar o conceito de estado estacionário, considere um rio onde é construída uma barragem para criar um lago artificial. A cada dia, entra água no lago proveniente dos diversos córregos e rios que o alimentam. Adicionalmente, mais água é fornecida por nascentes subterrâneas, pela chuva e pela neve. Ao mesmo tempo, a água é perdida através dos

desaguadouros da barragem e pelo processo de evaporação. Para que o nível do lago permaneça constante (i. e., no estado estacionário), a velocidade com que a água é adicionada, seja qual for a fonte, deve corresponder exatamente à quantidade de água perdida, também independentemente da rota. Como a adição de água não pode ser facilmente controlada e diante da impossibilidade de controlar a evaporação, a única forma de manter um nível constante do lago é regular a quantidade perdida através dos desaguadouros.

Para entender o estado estacionário do modo como se aplica ao corpo humano, os conceitos-chave a seguir são importantes:

1. Deve haver um “ponto fixo” para que os desvios em relação a esse valor de referência possam ser monitorados (p. ex., o nível do lago no exemplo anterior, ou ainda o ajuste da temperatura em um recinto ao programar o termostato).
2. O(s) sensor(es) que monitora(m) os desvios em relação ao ponto fixo devem gerar “sinais de erro” que possam levar a alterações na entrada e na saída, ou em ambas, para manter o ponto fixo desejado (p. ex., os sinais elétricos para ajuste do desaguadouro, na analogia da barragem, ou sinais elétricos enviados para o aquecedor ou para o ar-condicionado com o intuito de manter a temperatura ambiente adequada).
3. Os “órgãos efetores” devem responder de forma apropriada aos sinais de erro gerados pelo monitor do ponto fixo (i. e., as comportas da barragem devem operar e o aquecedor/ar- condicionado devem estar ligados).
4. A sensibilidade do sistema (i. e., quanto desvio em relação ao ponto fixo pode ser tolerado) depende de vários fatores, tais como a natureza do sensor (i. e., quanto desvio em relação ao ponto fixo é necessário para o sensor detectar a irregularidade), o tempo necessário para a geração de sinais de erro, e a rapidez da resposta dos órgãos efetores aos sinais de erro.

É importante reconhecer que desvios do estado estacionário podem ocorrer. Quando a entrada é maior do que a saída, há um estado de saldo positivo. Quando a entrada é menor do que a saída, há um estado de saldo negativo. Embora seja possível tolerar períodos transientes de desequilíbrio, os estados prolongados de saldo positivo ou negativo geralmente são incompatíveis com a vida.

A [Figura 2.1](#) ilustra vários conceitos importantes para a manutenção do equilíbrio hídrico de estado estacionário (os detalhes referentes à manutenção do equilíbrio hídrico de estado estacionário são apresentados no [Cap. 35](#)). Como mostrado na [Figura 2.1](#), há várias entradas e saídas de água, muitas das quais podem variar, porém não podem ser reguladas. A quantidade de água perdida através dos pulmões, por exemplo, depende da umidade do ar e da frequência respiratória (p. ex., baixa umidade e respiração rápida aumentam a perda de água pelos pulmões). Similarmente, a quantidade de água perdida na forma de suor varia de acordo com a temperatura ambiente e a atividade física. Por fim, a perda de água via trato gastrointestinal pode aumentar a partir de um nível normal de 100 a 200 mL/dia a muitos litros em caso de diarreia aguda. Dentre estas entradas e saídas, somente é possível aumentar a ingestão de água em resposta à sede e regular o débito urinário pelos rins ([Cap. 35](#)).

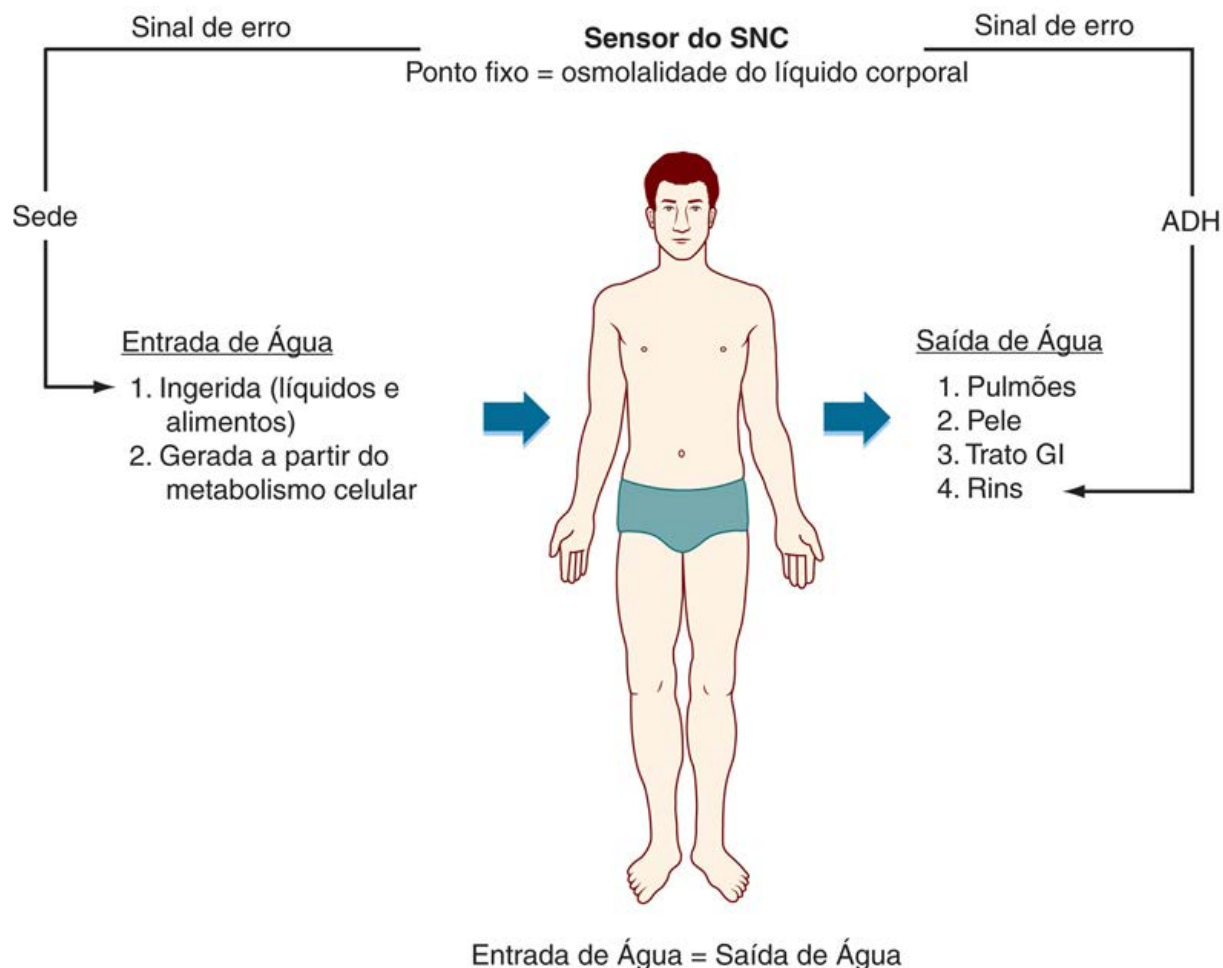


FIG. 2.1 Equilíbrio Hídrico de Estado Estacionário do Corpo Inteiro. Consulte detalhes no texto. ADH, hormônio antidiurético (também chamado arginina vasopressina); SNC, sistema nervoso central; GI, gastrointestinal.

O equilíbrio hídrico determina a osmolalidade dos líquidos corporais. As células localizadas no hipotálamo cerebral monitoram a osmolalidade dos líquidos corporais quanto aos desvios em relação ao ponto fixo (faixa normal: 280-295 mOsm/kg de H_2O). Quando os desvios são detectados, dois sinais efetores são gerados. Um sinal é neural e está relacionado com a sensação de sede do indivíduo. O outro é hormonal (o hormônio antidiurético, também chamado arginina vasopressina), que regula a quantidade de água excretada pelos rins. Com as respostas adequadas a esses dois sinais, a entrada ou a saída de água, ou ambas, são ajustadas para manter o equilíbrio e, assim, manter a osmolalidade dos líquidos corporais no ponto fixo.

Volumes e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

Os organismos unicelulares mantêm o seu volume e a sua composição por meio de trocas com o ambiente que habitam (p. ex., água do mar). Os bilhões de células que constituem o corpo humano devem manter seus volumes e composições também, porém esta tarefa é bem mais difícil. Este desafio, assim como sua elucidação, foi enfrentado pela primeira vez pelo fisiologista francês Claude Bernard (1813-1878). Bernard reconheceu que, embora as células do corpo não consigam manter seus volumes e composições por meio de trocas com o ambiente, podem fazê-lo por meio de trocas com o ambiente líquido que as circunda (i. e., líquido extracelular). Bernard se referiu ao líquido extracelular como *milieu intérieur* ("o meio interno") e reconheceu ainda que os sistemas orgânicos do corpo são projetados e funcionam para manter um *milieu intérieur* constante ou um "meio interno constante". Isto, por sua vez, permite que todas as células mantenham seus volumes e composição por meio de trocas com o líquido extracelular como resultado do transporte de membrana (Cap. 1).

O transporte pelas células epiteliais do trato gastrointestinal, rins e pulmões constitui a interface do corpo com o ambiente externo, além de controlar tanto a ingestão como a excreção de numerosas substâncias, bem como da água. O sistema cardiovascular distribui nutrientes e remove produtos de descarte das células e tecidos, além de manter o líquido extracelular bem homogêneo. Por fim, os sistemas nervoso e endócrino promovem a regulação e a integração destas funções importantes.

Com o intuito de fornecer dados básicos para o estudo de todos os sistemas orgânicos, este capítulo apresenta uma visão geral sobre o volume e a composição normal dos compartimentos dos líquidos corporais, e descreve como as células mantêm sua composição intracelular e volume. É incluída uma apresentação sobre como as células geram e mantêm um potencial de membrana, essencial para compreender a função das células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares). Por fim, como as células epiteliais são tão importantes ao processo de regulação do volume e da composição dos líquidos corporais, os princípios do transporte de solutos e de água pelas células epiteliais também são abordados.

Definição e Volumes dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

A água chega a representar cerca de 60% do peso corporal, com certo grau de variabilidade entre os indivíduos em função da quantidade de tecido adiposo. Como o conteúdo de água do tecido adiposo é menor do que o de outros tecidos, quantidades aumentadas de tecido adiposo diminuem o percentual de água do peso corporal total. O percentual do peso corporal atribuído à água também varia com a idade e, em recém-nascidos, é de aproximadamente 75%. Esse percentual diminui até chegar ao valor de 60%, observado nos adultos, por volta de 1 ano de idade.

Como ilustrado na [Figura 2.2](#), a água corporal total é distribuída entre dois compartimentos principais que são divididos pela membrana celular.^a O compartimento de líquido intracelular (LIC) é o maior e contém cerca de 2/3 do conteúdo total de água do corpo. O terço restante está contido no compartimento de líquido extracelular (LEC). Expressos como percentuais do peso corporal, os volumes de água corporal total, LIC e LEC, são:

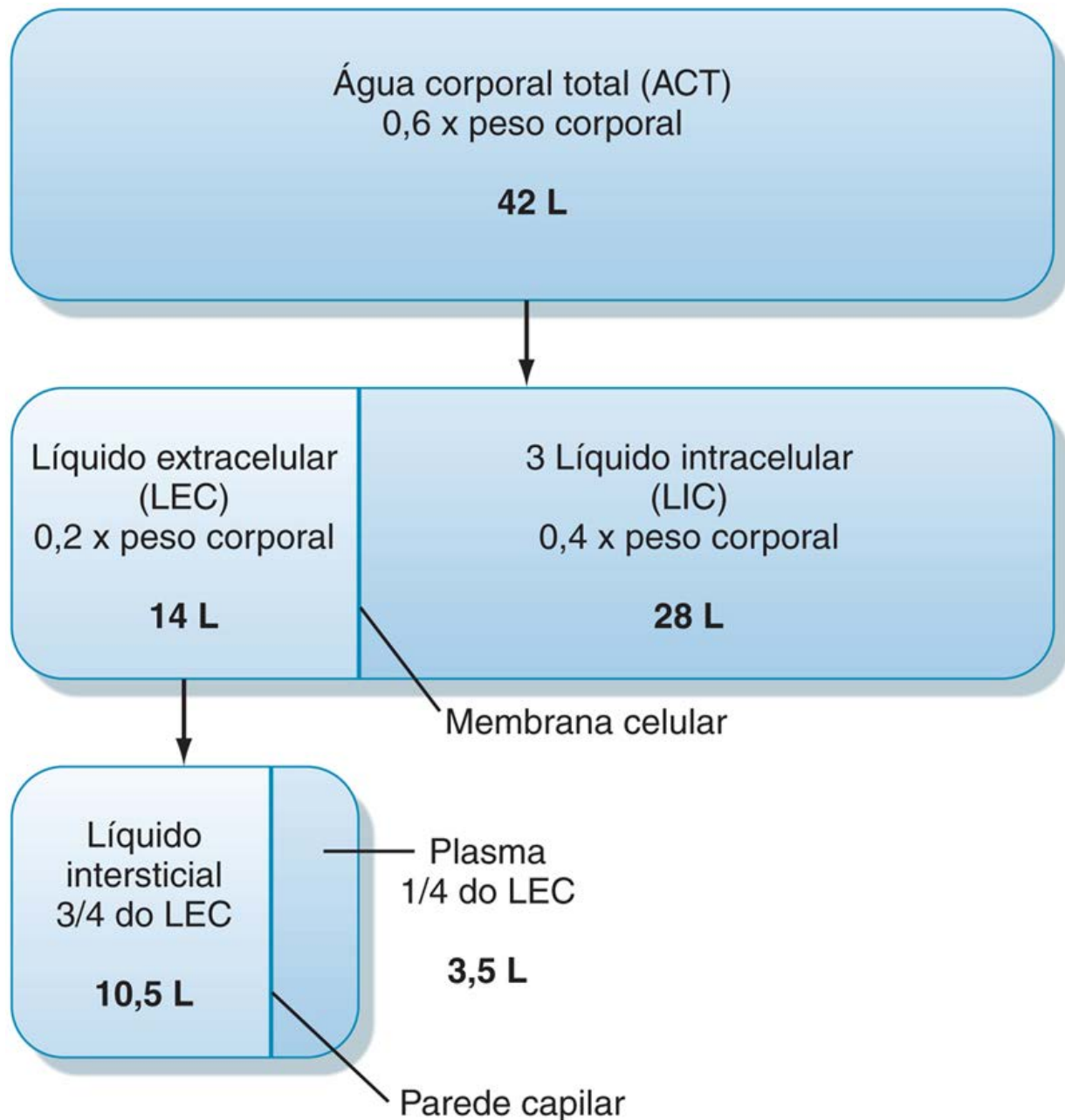


FIG. 2.2 Relação entre os Volumes dos Diversos Compartimentos dos Líquidos Corporais. Os valores mostrados são para um indivíduo pesando 70 kg. (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy's Principles of Physiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006.)

$$\text{Água corporal total} = 0,6 \times (\text{peso corporal})$$

$$\text{LIC} = 0,4 \times (\text{peso corporal})$$

$$\text{LEC} = 0,2 \times (\text{peso corporal})$$

O compartimento do LEC é subdividido ainda em líquido intersticial e plasma. O LEC também inclui o líquido contido nos ossos e no tecido conjuntivo denso, bem como o líquido cefalorraquidiano. O líquido intersticial circunda as células nos diversos tecidos do corpo e constitui até três quartos do volume do LEC. O plasma está contido no compartimento vascular e representa o um quarto restante do LEC. Em algumas condições patológicas, pode haver acúmulo de líquido extra em um local referido como terceiro espaço. Os líquidos do terceiro espaço fazem parte do LEC e um exemplo é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal (ascite) de indivíduos com doença hepática.

Movimento de Água entre os Compartimentos dos Líquidos Corporais

Como mostrado na [Figura 2.2](#), a água se move entre os compartimentos de LIC e LEC através das membranas plasmáticas das células, e move-se por entre os compartimentos vascular (plasma) e intersticial através das paredes capilares. As vias e forças motrizes que levam a este movimento da água diferem através das membranas celulares em comparação com as paredes capilares.

O movimento de água entre os compartimentos LIC e LEC através das membranas celulares é mediado pelas aquaporinas expressas na membrana plasmática ([Cap. 1](#)). A força motriz deste movimento da água é uma diferença de pressão osmótica. A pressão osmótica de ambos, LIC e LEC, é determinada pela presença de moléculas/íons nestes líquidos. Simplificando, essas moléculas/íons podem ser divididos em (1) moléculas de baixo peso molecular (p. ex., glicose) e íons (p. ex., Na^+), e (2) macromoléculas (p. ex., proteínas). As pressões osmóticas de ambos, LIC e LEC, estão na faixa de 280 a 295 mOsm/kg de H_2O . No caso do LEC, as moléculas de baixo peso molecular e os íons são responsáveis por quase toda essa pressão porque a pressão osmótica resultante da contribuição das proteínas é de apenas 1 a 2 mOsm/kg de H_2O . As moléculas/íons que contribuem para a pressão osmótica intracelular são menos conhecidas, mas também incluem moléculas de baixo peso molecular (p. ex., glicose), íons (p. ex., Na^+) e macromoléculas (p. ex., proteínas). O fato de o volume celular permanecer constante quando a osmolalidade do LEC é constante significa que a pressão osmótica dentro das células é igual à do LEC. Se houvesse uma diferença de pressão osmótica, as células inchariam ou murchariam, como descrito na seção “Regulação Não Isotônica do Volume Celular”.

O movimento da água entre o compartimento vascular (plasma) e o compartimento de líquido intersticial se dá através da parede capilar. A quantidade de água que se move através da parede capilar e o mecanismo desta movimentação variam dependendo do capilar. Por exemplo, nos capilares sinusoides hepáticos, muitas vezes as células endoteliais são separadas por grandes espaços (capilares descontínuos). Como resultado, a água e todos os componentes do plasma (e alguns elementos celulares) podem atravessar facilmente a parede. Outros capilares são revestidos por células endoteliais contendo fenestrações com diâmetros de 80 a 100 nm (p. ex., nos rins). Estas fenestrações permitem que todos os componentes do plasma (apenas os elementos celulares do sangue não podem passar pelas fenestrações) se movam através da parede capilar. Alguns capilares (p. ex., no sistema nervoso central) formam uma barreira relativamente firme à água e a pequenas moléculas e íons, de modo que o movimento da água se dá através de pequenos poros existentes na superfície da célula endotelial ou através de fendas localizadas entre células endoteliais adjacentes. Estes poros e fendas permitem a passagem de água e de moléculas menores que 4 nm. Além disso, uma pequena quantidade de água atravessa a parede capilar via pinocitose pelas células endoteliais.

As forças motrizes promotoras da movimentação de líquidos (água) através da parede capilar são as pressões hidrostática e oncótica (i. e., pressão osmótica gerada pelas proteínas). Coletivamente, são chamadas de forças de Starling. O movimento de líquidos pelos capilares é discutido em detalhes no [Capítulo 17](#). Em resumo, a pressão hidrostática dentro do capilar (resultante do bombeamento do coração e do efeito da gravidade sobre a coluna de sangue nos vasos que alimentam um capilar) é uma força que faz o líquido se mover para fora do capilar. A pressão hidrostática no tecido intersticial circundante contrapõe o efeito da pressão hidrostática capilar. A pressão oncótica do plasma no capilar tende a drenar líquido do interstício para dentro do capilar. A pressão oncótica do líquido intersticial contrapõe-se a isso. Desta forma, a quantidade de líquido que se move através da parede do capilar é determinada como a seguir:

$$\text{Fluxo de líquido } (Q_1) = K_f [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)] \quad \text{Equação 2.1}$$

Ou

$$\text{Fluxo de líquido } (Q_1) = K_f [(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)]$$

Onde:

Q_l = movimento de líquido

K_f = constante de filtração (medida da área da superfície + permeabilidade intrínseca)

P_c = pressão hidrostática capilar

P_i = pressão hidrostática do líquido intersticial

π_c = pressão oncótica no plasma

π_i = pressão oncótica no líquido intersticial

Dependendo da magnitude destas forças, pode haver movimentação do líquido para fora ou para dentro do capilar.

As composições dos vários compartimentos de líquidos corporais são diferentes entre si; entretanto, como será descrito, as osmolalidades do líquido destes compartimentos são essencialmente idênticas.^b Assim, os compartimentos estão em “equilíbrio osmótico”. Além disso, qualquer alteração da osmolalidade de um compartimento rapidamente faz a água ser redistribuída ao longo de todos os compartimentos, trazendo-os de novo ao equilíbrio osmótico. Devido a esta rápida redistribuição da água, a medição da osmolalidade do plasma ou do soro,^c a qual é uma tarefa fácil, revela a osmolalidade dos outros compartimentos de líquidos corporais (i. e., líquido intersticial e líquido intracelular).

Como descrito adiante, o Na^+ é um dos principais constituintes do LEC. Devido à sua alta concentração comparativamente à de outras moléculas e íons, o Na^+ (e seus ânions acompanhantes, primariamente Cl^- e HCO_3^-) é o principal determinante da osmolalidade deste compartimento. Do mesmo modo, é possível obter uma estimativa aproximada da osmolalidade do LEC por meio da simples duplicação da concentração de sódio $[\text{Na}^+]$. Exemplificando, se uma amostra de sangue é obtida de um indivíduo e a $[\text{Na}^+]$ sérica é 145 mEq/L, sua osmolalidade pode ser estimada da seguinte forma:

$$\text{Osmolalidade plasmática} = 2([\text{Na}^+] \text{ sérica}) = 290 \text{ mOsm /kg de H}_2\text{O}$$

Contrastando com a água, o movimento de íons através das membranas é mais variável de uma célula para outra, e depende da presença das proteínas de transporte específicas da membrana (veja a seção “Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais”). Em consequência, ao tentar entender a fisiologia dos movimentos dos líquidos entre os compartimentos dos líquidos corporais, é possível assumir que, embora a água se mova livremente entre os compartimentos, há pouco movimento resultante de solutos. Na maioria das situações, isto é uma consideração razoável.

Para ilustrar as características fisiológicas dos movimentos de líquidos, considere o que acontece quando soluções contendo várias quantidades de NaCl são adicionadas ao LEC.^d

Exemplo 1: Adição de Cloreto de Sódio Isotônico ao Líquido Extracelular

A adição de uma solução isotônica de NaCl (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 0,9%: osmolalidade ≈ 290 mOsm/kg de H_2O)^e ao LEC faz o volume deste compartimento aumentar o equivalente ao volume de líquido administrado. Como esse líquido tem a mesma osmolalidade que o LEC e, portanto, que o LIC, não há nenhuma força motriz que determine o movimento de líquido entre estes compartimentos, e o volume de LIC permanece inalterado. Embora o Na^+ possa atravessar as membranas celulares, fica efetivamente restrito ao LEC pela atividade da ATPase de Na^+/K^+ presente na membrana plasmática de todas as células (veja a seção “Composição Iônica das Células”). Portanto, não há movimento líquido da solução isotônica de NaCl infundida nas células.



Na clínica

Em algumas situações clínicas, é possível obter uma estimativa mais precisa da osmolalidade sérica, e assim as osmolalidades do LEC e do LIC, considerando também os osmóis da contribuição da glicose e da ureia, que estão entre os solutos mais abundantes no LEC (os outros componentes do LEC contribuem apenas com alguns miliosmóis). Assim, a osmolalidade sérica pode ser estimada da seguinte forma:

$$\text{Osmolalidade sérica} = 2([\text{Na}^+] \text{ sérica}) + \frac{[\text{glicose}]}{18} + \frac{[\text{ureia}]}{2,8}$$

As concentrações de glicose e ureia são expressas em unidades de miligramas por decilitro (dividir por 18, no caso da glicose, e por 2,8, no caso da ureia,^{*} permite converter unidades de miligramas por decilitro em milimoles por litro e, assim, miliosmóis por quilograma de H_2O). Esta estimativa de osmolalidade sérica é especialmente útil no tratamento

de pacientes com elevada concentração sérica de glicose secundária ao diabetes melito, bem como no caso de pacientes com insuficiência renal crônica, cuja concentração sérica de ureia é alta devido à excreção renal diminuída.

Como discutido no [Capítulo 1](#), a capacidade de uma substância fazer a água se mover através da membrana plasmática de uma célula depende de a própria substância em si atravessar ou não a membrana. Lembre-se da [Equação 1.9](#):

$$\Pi_e = \sigma(nCRT)$$

Onde, Π_e é a pressão osmótica efetiva e σ é o coeficiente reflexo da substância. Em muitas células, a glicose e a ureia atravessam a membrana plasmática. Embora contribuam para a osmolalidade sérica, conforme quantificado pelo osmômetro em laboratório, onde todas as moléculas são “osmóis efetivos”, elas são osmóis inefetivos para o movimento da água através de muitas (mas nem de todas) membranas celulares. Em contraste, o Na^+ é um “osmol efetivo” para o movimento da água através da membrana plasmática de quase todas as células. A [Equação 2.2](#) fornece a melhor estimativa da osmolalidade efetiva do soro.

* A concentração de ureia no plasma é medida como nitrogênio contido na molécula da ureia, ou apenas nitrogênio ureico sanguíneo (BUN).

Exemplo 2: Adição de Cloreto de Sódio Hipotônico ao Líquido Extracelular

A adição de solução hipotônica de NaCl ao LEC (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 0,45%; osmolalidade ≈ 145 mOsm/kg de H_2O) diminui a osmolalidade deste compartimento de líquidos, e isto resulta no movimento de água para dentro do LIC. Após o equilíbrio osmótico, as osmolalidades do LIC e do LEC novamente se igualam, todavia se tornam menores do que antes da infusão, e o aumento no volume do LEC é maior do que o aumento no volume do LIC.



Na clínica

Os procedimentos neurocirúrgicos e os acidentes cerebrovasculares (derrames) muitas vezes resultam no acúmulo de líquido intersticial no cérebro (i. e., edema) e no inchaço dos neurônios. Como o cérebro fica encerrado dentro do crânio, o edema pode elevar a pressão intracraniana e, assim, desorganizar as funções neuronais, levando ao coma e à morte. A barreira hematoencefálica, que separa o líquido cefalorraquidiano e o líquido intersticial cerebral do sangue, pode ser livremente permeada pela água, e não pela maioria das outras substâncias. Como resultado, o excesso de líquido no tecido cerebral pode ser removido por meio da imposição de um gradiente osmótico através da barreira hematoencefálica. Para tanto, o manitol pode ser usado. O manitol é um açúcar (peso molecular = 182 g/mol) que não atravessa de imediato a barreira hematoencefálica e as membranas celulares (neurônios e outras células do corpo). Desta forma, o manitol é um osmol efetivo e sua infusão intravenosa resulta no movimento do líquido intersticial para fora do cérebro por osmose.

Exemplo 3: Adição de Cloreto de Sódio Hipertônico ao Líquido Extracelular

A adição de uma solução hipertônica de NaCl ao LEC (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 3%; osmolalidade ≈ 1.000 mOsm/kg de H_2O) aumenta a osmolalidade deste compartimento, resultando no movimento da água para fora das células. Após o equilíbrio osmótico, as osmolalidades do LEC e do LIC novamente se igualam, porém ficam maiores do que antes da infusão. O volume do LEC é aumentado, enquanto o do LIC diminui.

Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

As composições do LEC e do LIC diferem consideravelmente. O LIC contém uma concentração significativamente maior de proteínas e macromoléculas em comparação ao LEC. Também há diferenças de concentração de vários íons. A composição do LIC é mantida por ação de algumas proteínas de transporte específicas existentes na membrana celular. O principal destes transportadores é o trifosfato de adenosina de Na^+/K^+ (ATPase de Na^+/K^+), que converte a energia contida no ATP em gradientes iônicos e elétricos que, por sua vez, podem ser usados para dirigir o transporte de outros íons e moléculas através dos canais iônicos e transportadores de soluto (p. ex., simportadores e antiportadores).

As composições dos compartimentos de líquido intersticial e plasma do LEC são similares porque esses compartimentos estão separados apenas pelo endotélio capilar, uma barreira permeante a íons e moléculas pequenas. A principal diferença entre o líquido intersticial e o plasma é que este último contém uma quantidade significativamente maior de proteína. Embora esta diferença na concentração de proteínas possa afetar a distribuição de cátions e ânions entre estes dois compartimentos pelo efeito de Gibbs-Donnan (veja detalhes na seção “Regulação Isotônica do Volume Celular”), tal efeito é pequeno e as composições iônicas do líquido intersticial e do plasma podem ser consideradas idênticas.



Na clínica

As desordens hídricas e eletrolíticas são observadas comumente na prática clínica (p. ex., em pacientes com vômitos ou diarreia, ou ambos). Na maioria dos casos, estas perturbações são autolimitantes e sua correção ocorre sem necessidade de intervenção. Contudo, os distúrbios mais graves ou prolongados podem exigir tratamento com reposição de líquido. Este tipo de tratamento pode ser administrado por via oral usando-se soluções de eletrólitos especiais ou por via intravenosa à base de líquidos.

As soluções intravenosas são disponibilizadas em muitas formulações. O tipo de líquido administrado a um paciente em particular é determinado pela necessidade do paciente. Exemplificando, havendo necessidade de aumentar o volume vascular do paciente, é infundida uma solução contendo substâncias que não atravessam de imediato a parede capilar (p. ex., soluções de dextrana ou proteína a 5%). A pressão oncótica gerada pelas moléculas de albumina causa a retenção de líquido no compartimento vascular e isto expande o volume do compartimento. A expansão do LEC é conseguida mais frequentemente usando-se soluções salinas isotônicas (p. ex., solução Ringer lactato ou de NaCl a 0,9%). Como já notado, a administração de uma solução isotônica de NaCl não resulta no desenvolvimento de um gradiente de pressão osmótica através da membrana plasmática das células. Portanto, todo o volume da solução infundida permanece no LEC.

Os pacientes com líquidos corporais hiperosmóticos necessitam de soluções hipotônicas. Estas soluções podem ser uma solução hipotônica de NaCl (p. ex., NaCl a 0,45%) ou de dextrose a 5% em água (D₅W). A administração da solução D₅W equivale à infusão de água destilada porque a dextrose é metabolizada a CO₂ e água. A administração destes líquidos aumenta os volumes do LIC e do LEC. Os pacientes com líquidos corporais hipotônicos precisam receber soluções hipertônicas que são, tipicamente, soluções contendo NaCl (p. ex., NaCl a 3% ou a 5%). Estas soluções expandem o volume do LEC, mas diminuem o volume do LIC. Outros constituintes, como eletrólitos (p. ex., K⁺) ou fármacos, podem ser adicionados às soluções intravenosas com o intuito de ajustar o tratamento às necessidades de líquido, eletrólitos e metabólicas do paciente.

Manutenção da Homeostase Celular

A função celular normal requer o rígido controle da composição iônica do LIC. Por exemplo, a atividade de algumas enzimas depende do pH, por isso o pH intracelular deve ser regulado. A composição intracelular de outros eletrólitos é similarmente mantida dentro de uma faixa estreita. Isto é necessário para o estabelecimento do potencial de membrana, uma propriedade celular especialmente importante para a função normal de células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares) e para a sinalização intracelular (p. ex., [Ca²⁺] intracelular; [Cap. 3](#)). Por último, o volume das células tem que ser mantido porque o colapso ou o inchaço das células pode levar ao dano ou à morte celular. A regulação da composição intracelular e do volume da célula é conseguida por meio da atividade de transportadores específicos localizados na membrana plasmática celular. Esta seção é uma apresentação dos mecanismos pelos quais as células mantêm o ambiente iônico intracelular e o potencial de membrana, bem como controlam o volume.

Composição Iônica das Células

A composição iônica intracelular das células varia de tecido para tecido. A composição iônica intracelular dos neurônios, por exemplo, difere daquela das células musculares, e ambas diferem da composição iônica intracelular das hemácias. Mesmo assim, existem padrões similares, os quais são apresentados na [Tabela 2.1](#). Em comparação com o LEC, o LIC é caracterizado por uma baixa [Na⁺] e uma alta [K⁺]. Isto resulta da atividade da ATPase de Na⁺/K⁺ que transporta três íons Na⁺ para fora da célula e dois íons K⁺ para dentro da célula a cada molécula de ATP hidrolisada. Conforme discutido adiante neste mesmo capítulo, a atividade da ATPase de Na⁺/K⁺ não só é importante para estabelecer os gradientes celulares de Na⁺ e K⁺ como também está envolvida na determinação (indiretamente) dos gradientes celulares de muitos outros íons e moléculas. É importante o fato de o gradiente celular de K⁺ gerado pela atividade da ATPase de Na⁺/K⁺ ser um dos principais determinantes da voltagem da membrana devido ao vazamento de K⁺ para fora da célula via canais seletivos de K⁺ (veja a seção “Potencial de Membrana”). Assim, a ATPase de Na⁺/K⁺ converte a energia contida no ATP em gradientes iônicos (i. e., de Na⁺ e K⁺) e em um gradiente de voltagem (i. e., voltagem de membrana).

Tabela 2.1

Composição Iônica de uma Célula Típica

Íon	Líquido Extracelular	Líquido Intracelular
Na ⁺	135-147 mEq/L	10-15 mEq/L
K ⁺	3,5-5 mEq/L	120-150 mEq/L
Cl ⁻	95-105 mEq/L	20-30 mEq/L
HCO ₃ ⁻	22-28 mEq/L	12-16 mEq/L
*Ca ⁺⁺	2,1-2,8 (total) mmol/L 1,1-1,4 (ionizado) mmol/L	≈ 10 ⁻⁷ M (ionizado) mmol/L
*Pi	1-1,4 (total) mmol/L 0,5-0,7 (ionizado) mmol/L	0,5-0,7 (ionizado) mmol/L

* Ca⁺⁺ e Pi (H₂PO₄⁻/HPO₄⁻²) estão ligados a proteínas e outras moléculas orgânicas. Além disso, podem ser armazenadas grandes quantidades de Ca⁺⁺ dentro células. Grandes quantidades de Pi estão presentes nas células fazendo parte de moléculas orgânicas, como o trifosfato de adenosina (ATP).

Os gradientes iônico e elétrico gerados pela ATPase de Na⁺/K⁺ são usados para dirigir o transporte de outros íons e moléculas para dentro ou para fora da célula (Fig. 2.3). Como descrito no Capítulo 1, por exemplo, alguns transportadores de soluto acoplam o transporte de Na⁺ ao de outros íons ou moléculas. Os simportadores de Na⁺/glicose e Na⁺/aminoácido usam a energia contida no gradiente eletroquímico de Na⁺, dirigida para levar o Na⁺ para dentro da célula, para conduzir a captação celular ativa secundária de glicose e aminoácidos. De modo similar, o gradiente de Na⁺ orientado para dentro dirige a extrusão ativa secundária de H⁺ a partir da célula e, assim, contribui para a manutenção do pH intracelular. O antiportador de 3Na⁺-Ca⁺⁺, aliado à ATPase de Ca⁺⁺ da membrana plasmática, expulsa o Ca⁺⁺ de dentro da célula e, assim, contribui para a manutenção de uma baixa [Ca⁺⁺] intracelular.^f Além disso, a voltagem da membrana conduz o Cl⁻ para fora da célula através de canais seletivos de Cl⁻, fazendo, assim, a concentração intracelular cair abaixo da concentração no LEC.

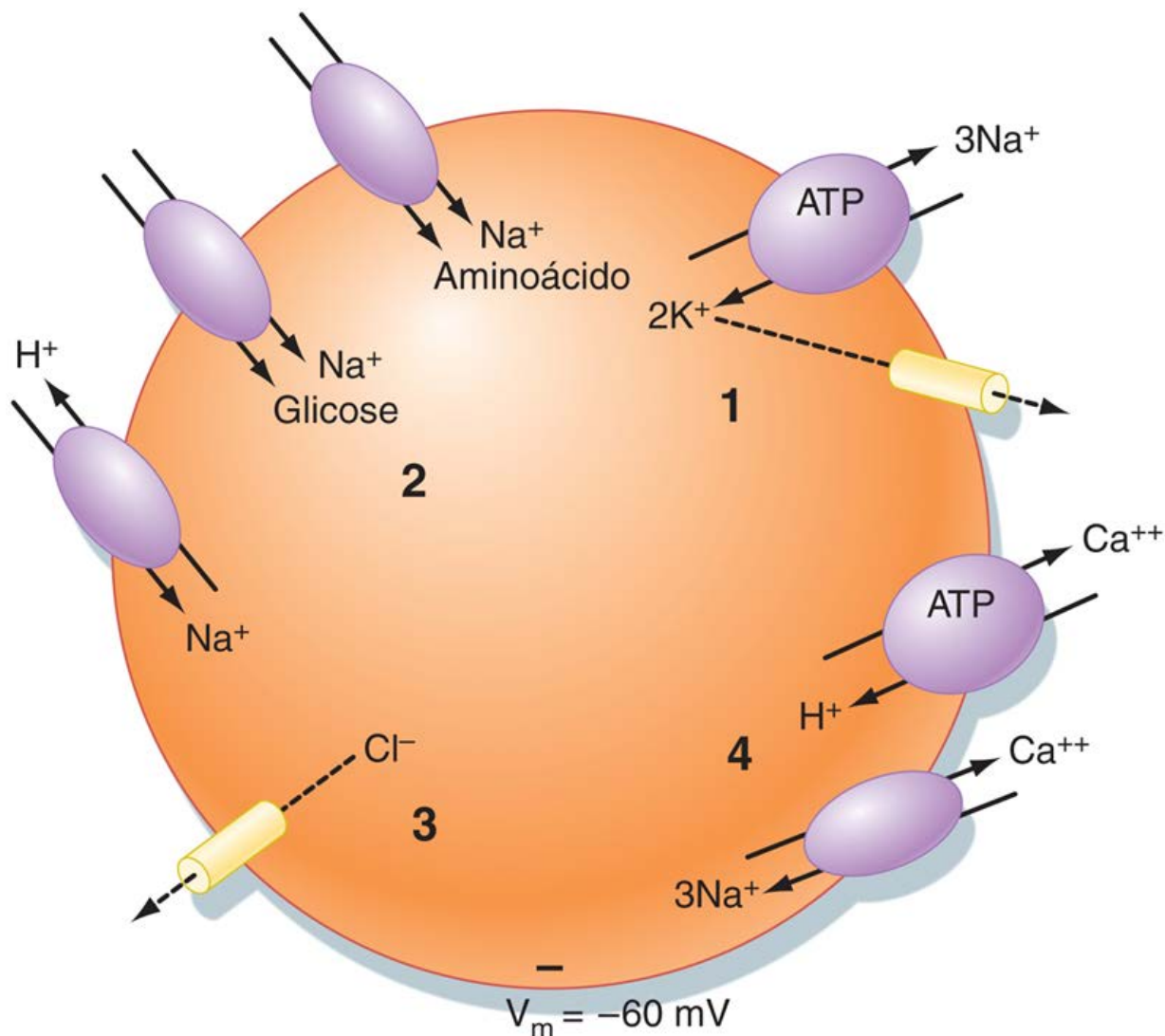


FIG. 2.3 Modelo de Célula Mostrando como os Gradientes Celulares e o Potencial de Membrana (V_m) São Estabelecidos. (1) A ATPase de Na^+/K^+ diminui a $[\text{Na}^+]$ intracelular e aumenta a $[\text{K}^+]$ intracelular. Um pouco de K^+ sai da célula via canais seletivos de K^+ e gera o V_m (o interior da célula é eletricamente negativo). (2) A energia contida no gradiente eletroquímico de Na^+ dirige o transporte de outros íons e moléculas por meio do uso de vários transportadores de soluto. (3) O V_m dirige o Cl^- para fora da célula via canais seletivos de Cl^- . (4) A ATPase de Ca^{++} e os antiportadores de $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ mantêm a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular baixa.

O Potencial de Membrana

Como descrito antes, a ATPase de Na^+/K^+ e os canais seletivos de K^+ presentes na membrana plasmática são importantes determinantes do potencial de membrana (V_m) da célula. Em todas as células do corpo, o V_m em repouso é orientado com o interior da célula eletricamente negativo em relação ao LEC. Entretanto, a magnitude do V_m pode variar amplamente.

Para compreender o que determina a magnitude do V_m , é importante reconhecer que qualquer transportador que transfira carga através da membrana tem o potencial de influenciar o V_m . Diz-se que estes transportadores são eletrogênicos. Como seria esperado, a contribuição dos diversos transportadores eletrogênicos para o V_m é altamente variável de célula para célula. Exemplificando, a ATPase de Na^+/K^+ transporta três íons Na^+ e dois íons K^+ , transferindo, assim, uma carga positiva líquida ao longo da membrana. Entretanto, a contribuição direta da ATPase de Na^+/K^+ para o V_m da maioria das células é no máximo de apenas alguns milivolts. Similarmente, a contribuição de outros transportadores eletrogênicos, como o antiportador de $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ e o simportador de $\text{Na}^+/\text{glicose}$, é mínima. Os principais determinantes do V_m são os canais iônicos. O tipo (p. ex., seletividade), número e mecanismo de abertura (p. ex., comporta) destes canais determina a magnitude do V_m . Como descrito no [Capítulo 5](#), alterações rápidas na abertura dos canais iônicos são a base do potencial de ação nos neurônios e em outras células excitáveis, como aquelas do músculo esquelético e do miocárdio ([Caps. 12 e 13](#)).

Conforme os íons se movem através da membrana passando pelos canais iônicos, geram uma corrente elétrica. Como descrito no [Capítulo 1](#), esta corrente pode ser medida até mesmo em canais individuais. Por convenção, a corrente gerada pelo movimento de cátions para dentro da célula ou pelo movimento de ânions saindo da célula é definida como corrente negativa. Ao contrário, o movimento de cátions para fora da célula ou o movimento de ânions entrando na célula é definido

como corrente positiva. Igualmente por convenção, a magnitude do V_m é expressa em relação ao exterior da célula. Desta forma, no caso de uma célula com V_m igual a -80 mV, o interior desta célula é eletricamente negativo em relação ao seu exterior.

A corrente transportada pelos íons que se movem através de um canal depende da força motriz que atua nesse íon e da condutância do canal. Como descrito no [Capítulo 1](#), a força motriz é determinada pela energia presente no gradiente de concentração do íon através da membrana (E_i), conforme calculado pela equação de Nernst ([Equação 1.5a](#)) e o V_m :

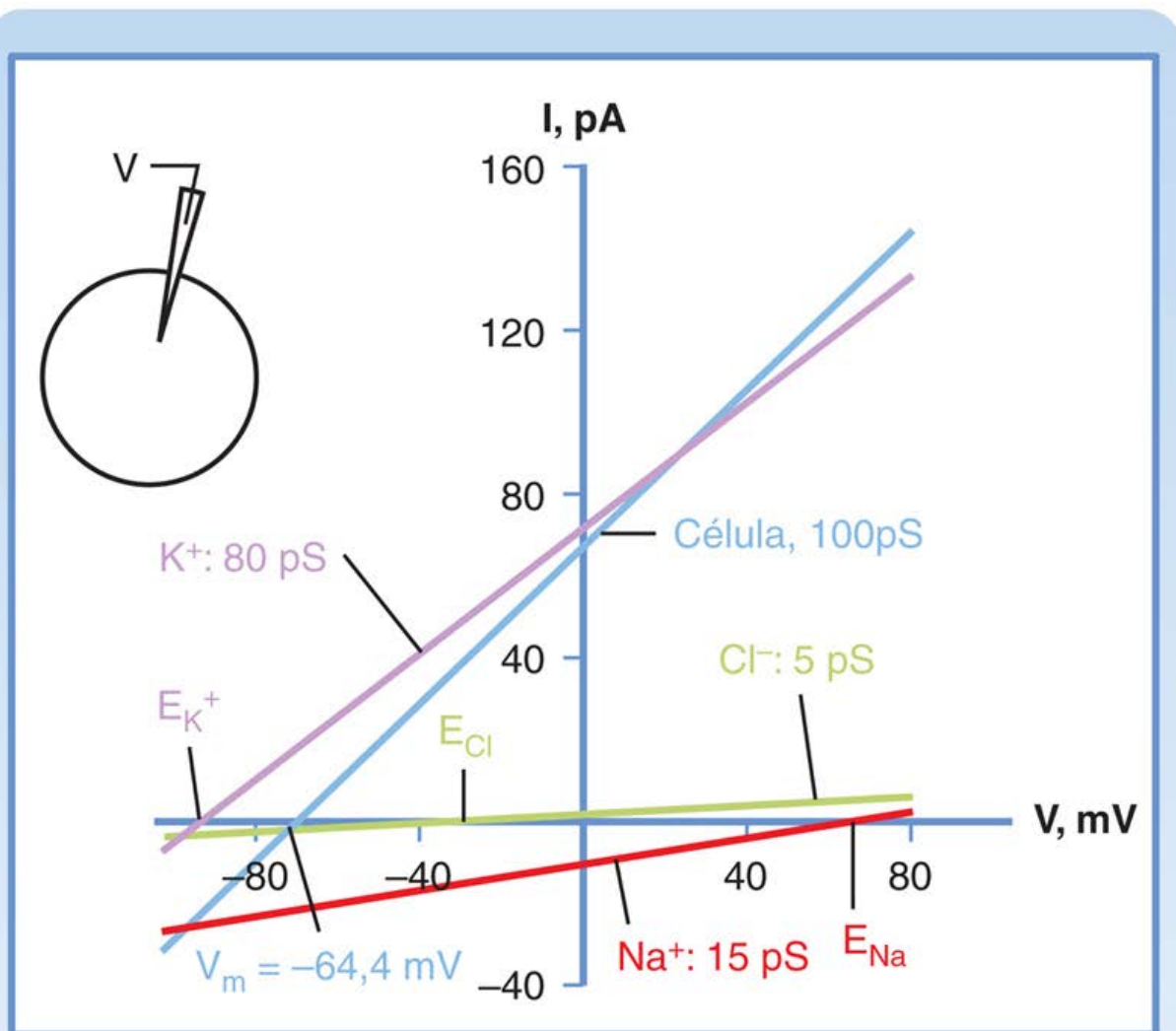
$$\text{Força motriz} = V_m - E_i \quad \text{Equação 2.3}$$

Assim, como definido pela lei de Ohm, a corrente iônica através do canal (I_i) é determinada do seguinte modo:

$$I_i = (V_m - E_i) \times g_i \quad \text{Equação 2.4}$$

Onde g_i é a condutância do canal. Para uma célula, a condutância da membrana a um íon em particular (G_i) é determinada pelo número de canais iônicos presentes na membrana e pela quantidade de tempo em que cada canal permanece no estado aberto.

Como ilustrado na [Figura 2.4](#), o V_m é a voltagem em que não há fluxo de íons entrando nem saindo da célula. Sendo assim, no caso de uma célula com canais iônicos seletivos para Na^+ , K^+ e Cl^- :



	[] Intracelular mEq/L	[] Extracelular mEq/L	Potencial de Nernst E_i , mV
Na^+	12	145	66,6
K^+	120	4	-90,8
Cl^-	30	105	-33,5

FIG. 2.4 Relação Corrente-Voltagem de uma Célula Hipotética Contendo Canais Seletivos de Na^+ , K^+ e Cl^- . As correntes de membrana são graficamente mostradas ao longo de uma faixa de voltagens de membrana (i. e., relações corrente-voltagem). Cada corrente iônica é calculada usando a lei de Ohm, o potencial de equilíbrio de Nernst para o íon (E_{Cl} , E_K e E_{Na}), e a condutância de membrana para o íon. A relação corrente-voltagem para a célula inteira também é mostrada. A corrente celular total (I_{cel}) foi calculada com a equação da condutância de corda (Equação 2.7). Como 80% da condutância celular é devida ao K^+ , a voltagem da membrana em repouso (V_m) de -64,4 mV é quase igual ao potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+ .

$$I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-} = 0$$

Equação 2.5

Ou

$$[(V_m - E_{Na^+}) \times G_{Na^+}] + [(V_m - E_{K^+}) \times G_{K^+}] + [(V_m - E_{Cl^-}) \times G_{Cl^-}] = 0 \quad \text{Equação 2.6}$$

Resolvendo a equação para V_m , temos:

$$V_m = E_{Na^+} \frac{G_{Na^+}}{\Sigma G} + E_{K^+} \frac{G_{K^+}}{\Sigma G} + E_{Cl^-} \frac{G_{Cl^-}}{\Sigma G} \quad \text{Equação 2.7}$$

Onde $\Sigma G = G_{Na^+} + G_{K^+} + G_{Cl^-}$

A inspeção da [Equação 2.7](#), frequentemente chamada de equação da condutância de corda, revela que o V_m estará próximo do potencial de equilíbrio de Nernst do íon para o qual a membrana tiver a maior condutância. Na [Figura 2.4](#), 80% da condutância de membrana é atribuível ao K^+ . Como resultado, V_m está próximo do potencial de equilíbrio de Nernst para K^+ (E_{K^+}). Para a maioria das células em repouso, a membrana tem alta condutância ao K^+ e, assim, o V_m se aproxima do E_{K^+} . Além disso, o V_m é bastante influenciado pela magnitude de E_{K^+} , que, por sua vez, é muito influenciado pelas alterações na $[K^+]$ do LEC. Exemplificando, se a $[K^+]$ intracelular for 120 mEq/L e a $[K^+]$ extracelular for 4 mEq/L, o valor de E_{K^+} será -90,8 mV. Se a $[K^+]$ extracelular for aumentada para 7 mEq/L, o valor de E_{K^+} será -79,9 mV. Esta alteração em E_{K^+} despolariza o V_m (i. e., o V_m se torna menos negativo). Por outro lado, se a $[K^+]$ extracelular for diminuída para 2 mEq/L, o valor de E_{K^+} passará a -109,4 mV e o V_m irá hiperpolarizar (i. e., o V_m se tornará mais negativo).



Na clínica

As alterações na $[K^+]$ extracelular podem ter efeito importante sobre as células excitáveis, em especial nas células cardíacas. Uma diminuição da $[K^+]$ extracelular (hipocalemia) hiperpolariza o V_m dos miócitos cardíacos e, ao fazer isto, torna mais difícil a iniciação de um potencial de ação devido à necessidade de uma corrente despolarizante maior para alcançar o limiar ([Cap. 16](#)). Quando grave, a hipocalemia pode acarretar arritmias cardíacas e, eventualmente, o coração pode parar de contrair (assístole). Um aumento da $[K^+]$ extracelular (hipercalemia) pode ser igualmente deletério para a função cardíaca. Na hipercalemia, o V_m é despolarizado e se torna mais fácil iniciar um potencial de ação. Entretanto, uma vez deflagrado o potencial de ação, os canais são inativados e ficam impossibilitados de iniciar outro potencial de ação enquanto não forem reativados pela repolarização normal do V_m . Como o V_m é despolarizado na hipercalemia, os canais permanecem em estado de inativação. Assim, a despolarização do V_m com hipercalemia pode levar a arritmias cardíacas e perda da contração do miocárdio.

A [Equação 2.7](#) define ainda os limites para o potencial de membrana. No exemplo mostrado na [Figura 2.4](#), é evidente que o V_m não pode ser mais negativo que E_{K^+} (-90,8 mV), como ocorreria se a membrana somente fosse condutiva ao K^+ . Ao contrário, o V_m não poderia ser mais positivo do que E_{Na^+} (66,6 mV), sendo tal condição alcançada se a membrana somente fosse condutiva ao Na^+ . A dependência do V_m em relação à condutância da membrana a íons específicos é a base da geração de potenciais de ação nas células excitáveis ([Fig. 2.5](#)). Como notado anteriormente, em todas as células excitáveis a membrana em repouso é predominantemente condutiva ao K^+ e, assim, o V_m se aproxima de E_{K^+} . Quando um potencial de ação é iniciado, os canais de Na^+ se abrem e a membrana então se torna predominantemente condutiva ao Na^+ . Como resultado, o V_m agora se aproxima de E_{Na^+} . A geração de potenciais de ação é discutida em mais detalhes no [Capítulo 5](#).

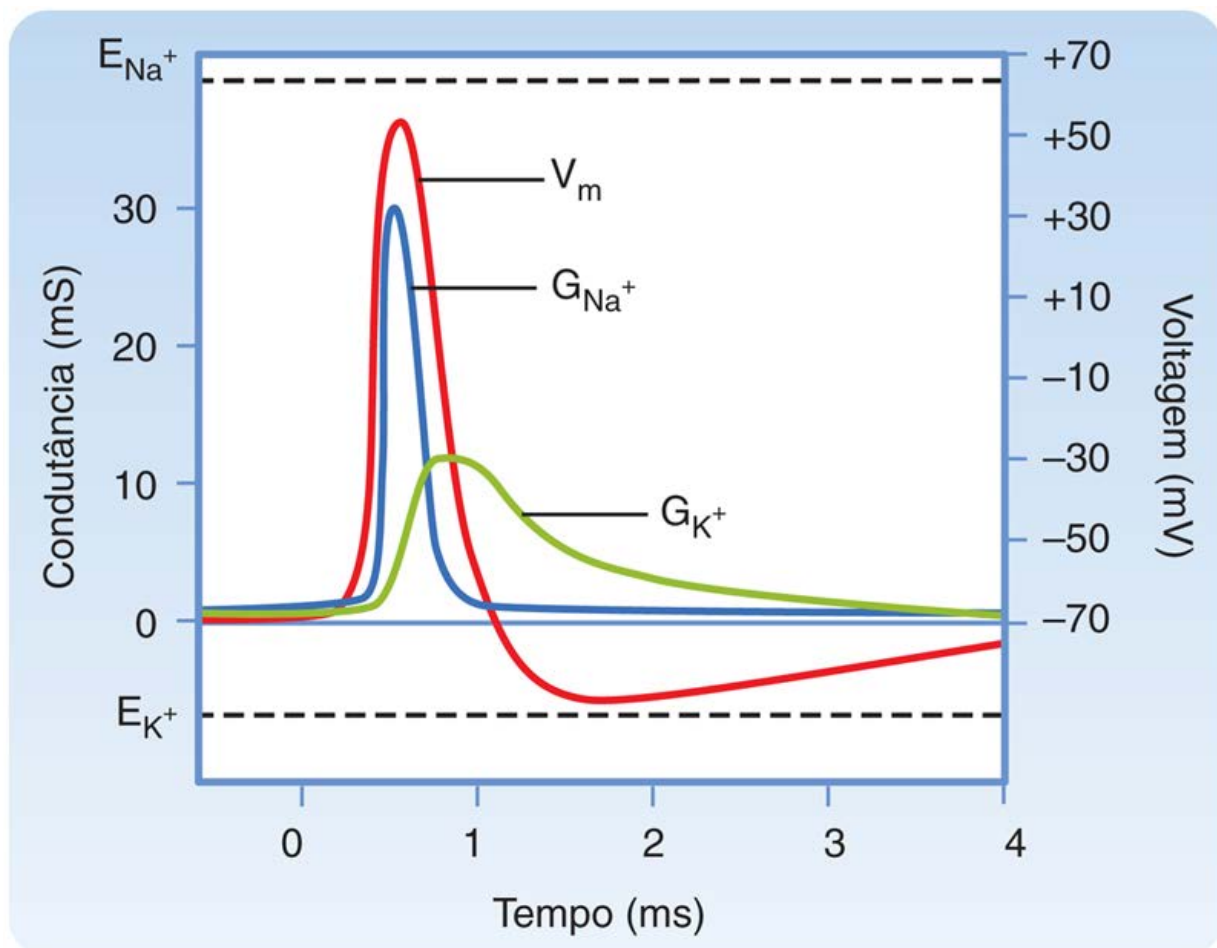


FIG. 2.5 Potencial de Ação em Nervo Mostrando as Alterações nas Condutâncias de Na^+ e K^+ (G_{Na^+} e G_{K^+} , Respectivamente) e o Potencial de Membrana (V_m). Em repouso, a membrana tem alta condutância de K^+ e o V_m é quase igual ao potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+ (E_{K^+}). Com a iniciação do potencial de ação, há um aumento significativo da condutância de membrana do Na^+ e o V_m se aproxima do potencial de equilíbrio de Nernst para o Na^+ (E_{Na^+}). O aumento da condutância de Na^+ é transiente e a condutância de K^+ então aumenta acima de seu valor anterior ao potencial de ação. Isto hiperpolariza a célula à medida que o V_m se aproxima de E_{K^+} . Conforme a condutância do K^+ volta ao valor basal, o V_m retorna a seu valor de repouso de -70 mV. (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy's Principles of Physiology, 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006.)



Ao nível celular

O estabelecimento do V_m requer a separação de carga através da membrana plasmática. Entretanto, o número de íons que devem se mover pela membrana constitui uma fração mínima do número total de íons na célula. Considere, por exemplo, uma célula esférica com diâmetro de $20 \mu\text{m}$ e V_m igual a -80 mV. Adicionalmente, considere que este V_m de -80 mV seja resultante da difusão de K^+ para fora da célula e que a $[\text{K}^+]$ intracelular seja igual a 120 mmol/L. A quantidade de K^+ que deveria ser difundida para fora da célula a fim de estabelecer o V_m de -80 mV seria então calculada conforme descrito a seguir.

Primeiro, a separação de carga através da membrana precisa ser calculada. Isto é feito com base no conhecimento de que a membrana plasmática se comporta eletricamente como um capacitor cuja capacitância (C) é de aproximadamente $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, e:

$$C = Q / V$$

Onde: Q é a carga expressa em unidades de coulomb. Se a área de superfície da célula for $4\pi r^2$ ou $1,26 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$, a capacitância da célula é calculada do seguinte modo:

$$1 \times 10^{-6} \text{ F / cm}^2 \times 1,26 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 = 1,26 \times 10^{-11} \text{ F}$$

Portanto, a separação de carga através da membrana é calculada como a seguir:

$$\begin{aligned} Q &= C \times V_m = 1,26 \times 10^{-11} \text{ F} \times 0,08 \text{ volt} \\ &= 1,01 \times 10^{-12} \text{ coulombs} \end{aligned}$$

Como 1 mole de K^+ contém 96.480 coulombs, a quantidade de K^+ que deve ser difundida através da membrana para estabelecer o V_m de -80 mV é calculada do seguinte modo:

$$\frac{1,01 \times 10^{-12} \text{ coulomb}}{96,480 \text{ coulombs/mole}} = 1,05 \times 10^{-17} \text{ mol de } \text{K}^+$$

Com um volume celular de $4,19 \times 10^{-12} \text{ L}$ (volume = $4\pi r^3/3$) e uma $[\text{K}^+]$ intracelular de 120 mmol/L, o conteúdo intracelular de K^+ total é:

$$4,19 \times 10^{-12} \times 0,12 \text{ mol / L} = 5,03 \times 10^{-13} \text{ moles}$$

Portanto, a difusão de $1,05 \times 10^{-17} \text{ mol}$ de K^+ para fora da célula representa uma alteração de apenas 0,002% no conteúdo intracelular de K^+ :

$$\frac{1,05 \times 10^{-13} \text{ moles}}{5,03 \times 10^{-13} \text{ moles}} \approx 0,002\%$$

Assim, a $[\text{K}^+]$ intracelular não é alterada de modo significativo pela difusão de K^+ para fora da célula.

Regulação do Volume Celular

Como já notado, as alterações no volume celular podem levar ao dano e à morte da célula. As células desenvolveram mecanismos para regular seus volumes. A maioria das células é altamente permeante à água devido à presença das aquaporinas na membrana plasmática. Como discutido no [Capítulo 1](#), os gradientes de pressão osmótica através da membrana celular gerados pelos osmóis efetivos fazem a água se mover para dentro ou fora da célula, e isto resulta em alterações no volume celular. Assim, as células incham ao serem colocadas em soluções hipotônicas e murcham quando colocadas em soluções hipertônicas (veja a seção “Regulação Não Isotônica do Volume Celular”). Todavia, mesmo quando uma célula é colocada em solução isotônica, a manutenção do volume celular é um processo ativo que requer um gasto de ATP e, especificamente, a atividade da ATPase de Na^+/K^+ .

Regulação Isotônica do Volume Celular

A importância da ATPase de Na^+/K^+ na regulação isotônica do volume celular pode ser comprovada pela observação de que as hemácias incham ao serem resfriadas (i. e., pela síntese diminuída de ATP) ou diante da inibição da ATPase de Na^+/K^+ com glicosídeos cardíacos (p. ex., ouabaína, digoxina). A necessidade de gasto energético para manter o volume celular em uma solução isotônica é resultado do efeito das proteínas intracelulares sobre a distribuição de íons através da membrana plasmática — o chamado efeito de Gibbs-Donnan ([Fig. 2.6](#)).

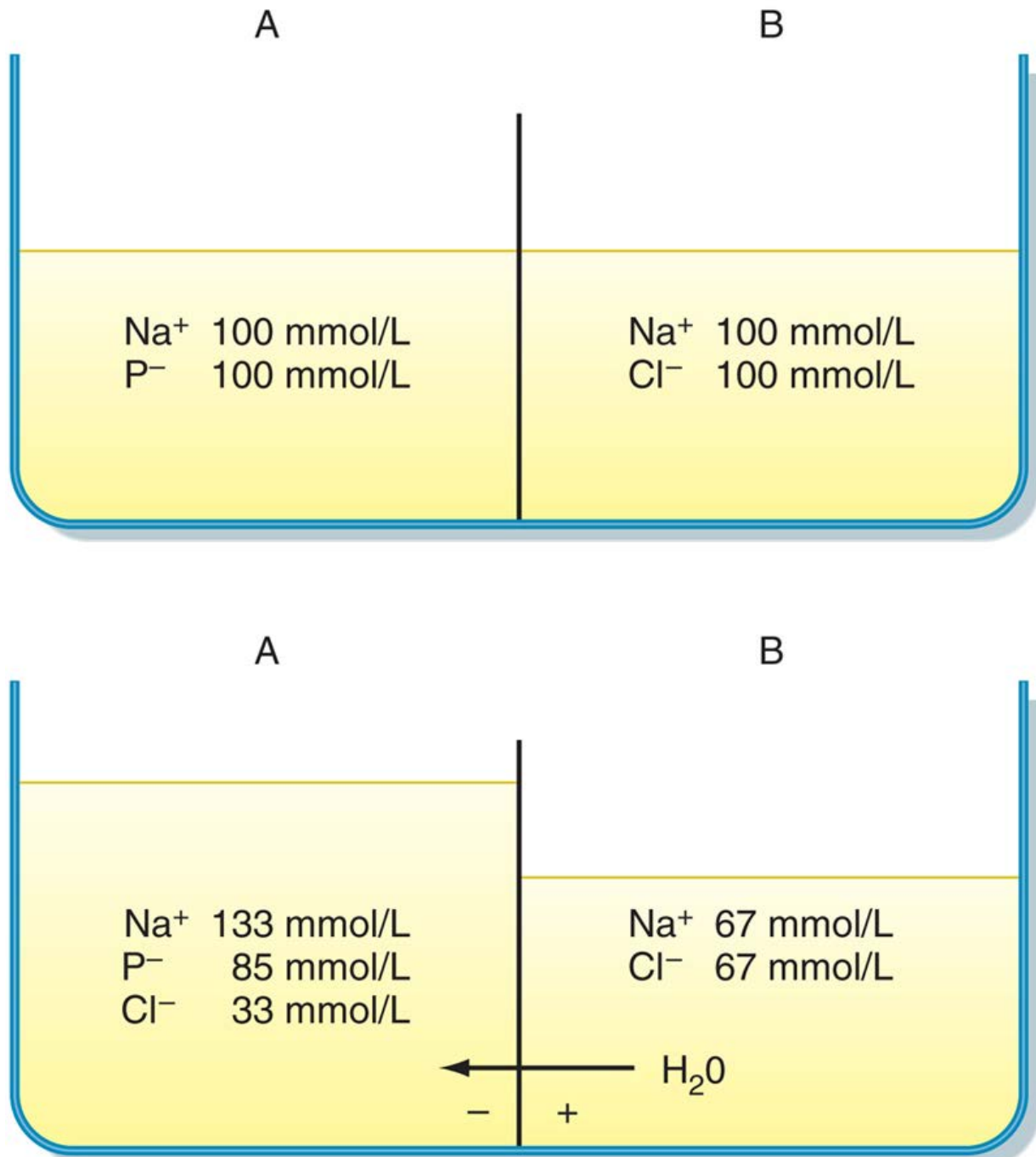


FIG. 2.6 Efeito de Gibbs-Donnan. Em cima, duas soluções são separadas por uma membrana permeante ao Na^+ , Cl^- e H_2O , e impermeante a proteínas (P^-). A osmolalidade da solução A é idêntica à da solução

B. Embaixo, o Cl^- se difunde do compartimento B para o A seguindo seu gradiente de concentração. Isto faz o compartimento A se tornar eletricamente negativo em relação ao compartimento B. A voltagem da membrana então dirige a difusão do Na^+ do compartimento B para o A. O acúmulo adicional de Na^+ e Cl^- no compartimento A aumenta sua osmolalidade e faz a água fluir do compartimento B para o A. (Nota: o aumento do volume do compartimento A resulta em menor $[\text{P}^-]$.) Se o reservatório contendo as duas soluções fosse vedado no topo de modo a impedir a passagem da água do compartimento B para o A, a pressão no compartimento A aumentaria conforme o número de partículas osmoticamente ativas aumentasse neste compartimento.

O efeito de Gibbs-Donnan ocorre quando uma membrana que separa duas soluções pode ser permeada por algumas (mas não todas) as moléculas/íons em solução. Conforme notado, este efeito é responsável pelas pequenas diferenças de composição iônica entre o plasma e o líquido intersticial. Neste caso, o endotélio capilar representa a membrana, enquanto as proteínas plasmáticas são as moléculas com permeabilidade restrita ao longo do capilar. No caso destas células, a membrana é a plasmática, e as moléculas impermeantes são as proteínas intracelulares e moléculas orgânicas.

Como ilustrado na [Figura 2.6](#), a presença de moléculas impermeantes (p. ex., proteínas) em um compartimento resulta, ao longo do tempo, no acúmulo de moléculas/íons permeantes no mesmo compartimento. Isto aumenta o número de partículas osmoticamente ativas no compartimento que contém ânions impermeantes que, por sua vez, aumenta a pressão osmótica e, com isso, entra água no compartimento. Nas células, o efeito de Gibbs-Donnan aumenta o número de partículas osmoticamente ativas, o que resulta em inchaço celular. Por outro lado, a atividade da ATPase de Na^+/K^+ contrapõe-se ao efeito de Gibbs-Donnan extrudindo ativamente os cátions (três íons Na^+ são extrudidos, enquanto dois íons K^+ são trazidos

para dentro da célula). Além disso, o gradiente de K^+ estabelecido pela ATPase de Na^+/K^+ possibilita o desenvolvimento do V_m (em que o interior da célula é eletricamente negativo) que, por sua vez, conduz Cl^- e outros ânions para fora da célula. Assim, por meio da atividade da ATPase de Na^+/K^+ , o número de partículas intracelulares osmoticamente ativas é reduzido a partir daquilo que seria causado pelo efeito de Gibbs-Donnan, e o volume celular é mantido em soluções isotônicas.

Regulação Não Isotônica do Volume Celular

A maioria das células existentes no corpo é banhada pelo LEC isotônico, cuja composição é estreitamente regulada (Cap. 35). No entanto, certas regiões do corpo não são isotônicas (p. ex., a medula renal) e, com as perturbações no equilíbrio hídrico, o LEC pode se tornar hipo ou hipertônico. Quando isto ocorre, as células incham ou murcham. O inchaço ou o colapso celular pode resultar em dano ou morte da célula, porém muitas células contam com mecanismos que limitam o grau de alteração do volume celular. Estes mecanismos são particularmente importantes para os neurônios, nos quais o inchaço no interior do restrito espaço do crânio pode levar a um dano neurológico grave.

Em geral, quando uma célula é exposta ao LEC não isotônico, são ativadas respostas de regulação de volume em questão de segundos a minutos para restaurar o volume celular (Fig. 2.7). Com o inchaço celular, uma resposta regulatória de diminuição de volume transporta partículas osmoticamente ativas (osmólitos) para fora da célula, diminuindo a pressão osmótica intracelular e, assim, restaurando o volume celular normal. Por outro lado, com o colapso celular, uma resposta regulatória de aumento do volume transporta osmólitos para dentro da célula, elevando a pressão osmótica intracelular e, assim, restaurando o volume celular normal. Estes osmólitos incluem íons e moléculas orgânicas, como os polióis (sorbitol e mioinositol), as metilaminas (glicerofosforilcolina e betaína) e alguns aminoácidos (taurina, glutamato e β -alanina). Se for exposta ao LEC não isotônico por período prolongado, a célula irá alterar os níveis intracelulares de osmólitos orgânicos por meio de processos metabólicos.

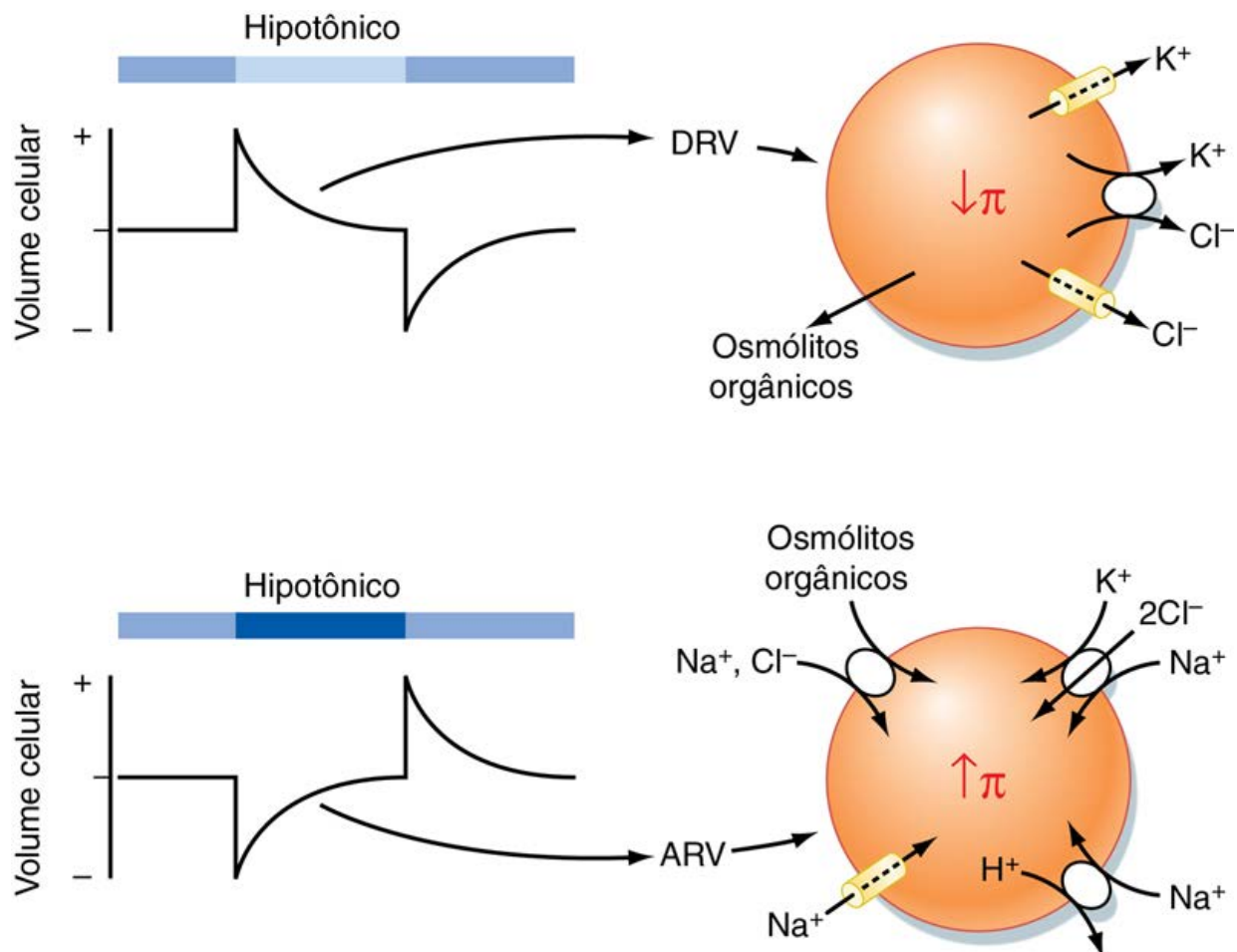


FIG. 2.7 Regulação do Volume Celular em Meios Hipotônico e Hipertônico. Em cima, quando as células são expostas a um meio hipotônico, incham e então sofrem diminuição regulatória de volume (DRV). A DRV envolve perda de KCl e osmólitos orgânicos a partir da célula. A diminuição do KCl e dos osmólitos orgânicos celulares causa diminuição da pressão osmótica intracelular, a água sai da célula e esta praticamente retoma seu volume original. Embaixo, quando as células são expostas a um meio hipertônico, murcham e sofrem aumento regulatório de volume (ARV). Durante o ARV, NaCl e osmólitos orgânicos entram na célula. O aumento da atividade da ATPase de Na^+ / K^+ (não ilustrado) intensifica a troca de Na^+ por K^+ , de modo que o conteúdo celular de K^+ (e de Cl^-) aumenta. O aumento do KCl celular, aliado à elevação da concentração intracelular de osmólitos orgânicos, aumenta a pressão osmótica intracelular e isto traz a água de volta para dentro da célula, enquanto o volume celular retorna quase ao seu tamanho original. π , pressão oncótica dentro da célula.



Na clínica

O LEC de indivíduos com perturbação no equilíbrio hídrico pode ser hipotônico (saldo hídrico positivo) ou hipertônico (saldo hídrico negativo). Com a diminuição da osmolalidade do LEC, os neurônios e as células gliais incham conforme a água entra na célula. Para minimizar esse inchaço, os neurônios e as células gliais reduzem os osmólitos intracelulares. Se a osmolalidade do LEC for corrigida (i. e., aumentada) muito depressa, os neurônios e as células gliais então murcham devido ao número reduzido de osmólitos intracelulares. Esta resposta de rápida correção da osmolalidade do LEC pode levar ao dano celular. O dano às células gliais sintetizadoras de mielina existentes no cérebro pode resultar em desmielinização. Esta ocorrência de desmielinização, denominada síndrome da desmielinização osmótica, pode afetar qualquer substância branca cerebral, mas em especial as regiões da ponte. Frequentemente, estes efeitos são irreversíveis. Portanto, a correção das perturbações no equilíbrio hídrico geralmente é feita lentamente, a fim de evitar esta séria complicação neurológica.

A resposta regulatória de aumento do volume resulta na rápida captação de NaCl e de alguns osmólitos orgânicos. Para aumentar o volume celular, há a ativação do antiportador de Na^+/H^+ (NHE-1), do simportador de $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (NKCC-1) e de alguns canais seletivos de cátion que, juntos, levam NaCl para dentro da célula. A ATPase de Na^+/K^+ então expulsa o Na^+ em troca de K^+ , de modo que, ao final, o conteúdo celular de KCl é aumentado. Vários transportadores de osmólitos orgânicos também são ativados para aumentar o volume celular. Estes são um simportador de $3\text{Na}^+/1\text{Cl}^-$ /taurina, um simportador de $3\text{Na}^+/2\text{Cl}^-$ /betaína, um simportador de $2\text{Na}^+/\text{mioinositol}$, e um simportador de $\text{Na}^+/\text{aminoácido}$. Estes transportadores usam a energia contida nos gradientes de Na^+ e Cl^- para dirigir a captação ativa secundária destes osmólitos orgânicos para dentro das células.

A resposta regulatória de diminuição do volume resulta na perda de KCl e osmólitos orgânicos a partir da célula. A perda de KCl se dá por meio da ativação de uma ampla gama de canais seletivos de K^+ , seletivos de Cl^- e seletivos de ânion (os canais específicos envolvidos variam dependendo da célula), bem como por meio da ativação de simportadores de K^+/Cl^- . Alguns dos osmólitos orgânicos parecem sair da célula via canais de ânion (p. ex., canais de ânion/osmólito orgânico sensíveis a volume).

Diversos mecanismos estão envolvidos na ativação destes vários transportadores durante as respostas regulatórias de volume. As alterações no volume celular parecem ser monitoradas pelo citoesqueleto, por alterações na aglomeração macromolecular e na força iônica do citoplasma, e pelos canais cuja comporta é influenciada direta ou indiretamente pelo estiramento da membrana plasmática (p. ex., canais de cátion ativados por estiramento). Alguns sistemas de segundos mensageiros também podem estar envolvidos nestas respostas (p. ex., $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, calmodulina, proteína quinase A e proteína quinase C), contudo os mecanismos precisos ainda não foram totalmente definidos.

Princípios do Transporte Epitelial

As células epiteliais estão dispostas em folhetos e fornecem a interface entre o mundo externo e o ambiente interno (i. e., LEC) do corpo. Dependendo da sua localização, as células epiteliais realizam muitas funções importantes, como o estabelecimento de uma barreira aos microrganismos (pulmões, trato gastrointestinal e pele), a prevenção da perda de água pelo corpo (pele), e a manutenção de um ambiente interno constante (pulmões, trato gastrointestinal e rins). Esta última função resulta da capacidade das células epiteliais de realizarem o transporte vetorial regulado (i. e., transporte de um lado dos folhetos de células epiteliais para o lado oposto). Na presente seção, são revistos os princípios do transporte epitelial. As funções de transporte de células epiteliais específicas são discutidas nos capítulos apropriados ao longo do livro.

Estrutura Epitelial

A [Figura 2.8](#) mostra uma representação esquemática de uma célula epitelial. A superfície livre da camada epitelial é referida como membrana apical. Ela está em contato com o ambiente externo (p. ex., ar junto aos alvéolos e vias aéreas maiores dos pulmões, bem como os conteúdos do trato gastrointestinal) ou com os líquidos extracelulares (p. ex., filtrado glomerular nos néfrons dos rins e as secreções dos ductos do pâncreas ou glândulas sudoríparas). O lado basal do epitélio repousa sobre uma membrana basal, a qual é secretada pelas células epiteliais, que, por sua vez, estão fixadas ao tecido conjuntivo subjacente.

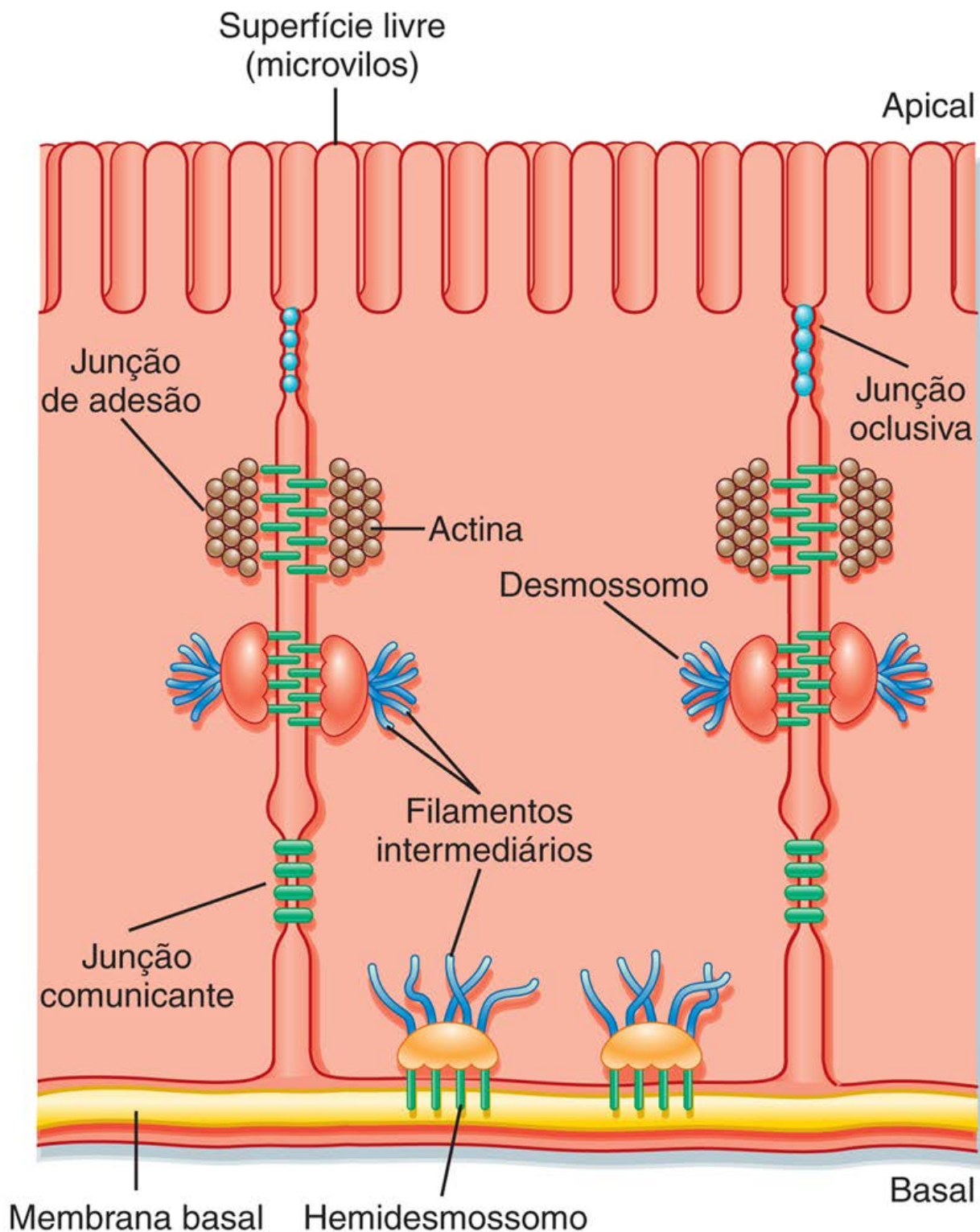


FIG. 2.8 Esquema de uma Célula Epitelial Ilustrando as Várias Junções de Adesão. A junção oclusiva separa a membrana apical da membrana basolateral (veja detalhes no texto).

As células epiteliais estão conectadas entre si e ao tecido conjuntivo subjacente por algumas junções especializadas (Fig. 2.8). A junção de adesão, os desmossomos e os hemidesmossomos conferem aderência mecânica ao unirem o citoesqueleto de células adjacentes (junção de adesão e desmossomo) ou o tecido conjuntivo subjacente (hemidesmossomo). As junções comunicantes e as junções oclusivas exercem papéis fisiológicos importantes.

As junções comunicantes fornecem conexões de baixa resistência entre as células.⁸ A unidade funcional da junção comunicantes é o conexon. O conexon é composto por seis subunidades de proteínas de membrana integrais chamadas conexinas. Um conexon em uma célula está alinhado ao conexon na célula adjacente, formando um canal. Esse canal pode ter comporta e, estando aberto, permite o movimento de íons e moléculas pequenas entre as células. A sua baixa resistência elétrica permite o efetivo acoplamento elétrico entre uma célula à outra célula adjacente.

A junção oclusiva exerce duas funções principais: divide a célula em dois domínios de membrana (apical e basolateral) e, ao fazer isso, restringe o movimento dos lipídeos e proteínas de membrana por entre ambos os domínios. Esta chamada função de barreira permite que as células epiteliais realizem o transporte vetorial de uma superfície da célula para a superfície oposta segregando os transportadores de membrana a um ou outro domínio da membrana. Estes também servem

de via para o movimento da água, íons e pequenas moléculas através do epitélio. Esta via entre as células é referida como via paracelular, em oposição à via transcelular através das células.

A superfície apical das células epiteliais pode exibir características estruturais específicas. Uma destas características são os microvilos (Fig. 2.9A). Microvilos são pequenas (tipicamente medindo 1 a 3 μm de comprimento) projeções não móveis da membrana plasmática apical que servem para aumentar a área de superfície. Comumente, estão localizados nas células que devem transportar grandes quantidades de íons, água e moléculas (p. ex., as células epiteliais que revestem o intestino delgado e as células do túbulo proximal renal). O centro dos microvilos é composto por filamentos de actina e algumas proteínas acessórias. Este centro de actina é conectado ao citoesqueleto da célula através da trama terminal (uma malha de fibras de actina situada na base dos microvilos) e confere suporte estrutural aos microvilos. Outra característica da superfície são os estereocílios (Fig. 2.9B). Os estereocílios são projeções de membrana imóveis e longas (até 120 μm) que, assim como os microvilos, ampliam a área de superfície da membrana apical. Eles são encontrados no epidídimo do testículo e nas células pilosas da orelha interna. Seu interior também contém filamentos de actina e proteínas acessórias.

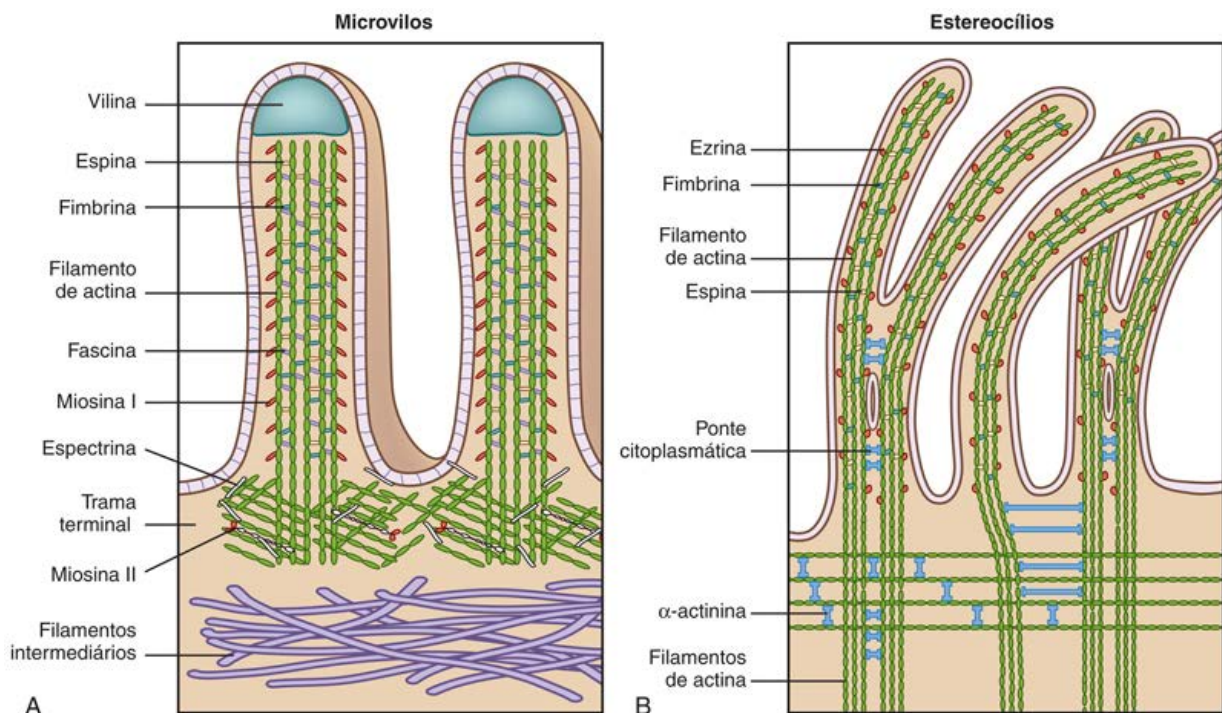


FIG. 2.9 Ilustração das Especializações da Membrana Apical das Células Epiteliais (Sem Escala). A, Os microvilos medindo 1 a 3 μm de comprimento servem para aumentar a área de superfície da membrana apical (p. ex., das células epiteliais do intestino delgado). B, Os estereocílios podem medir até 120 μm de comprimento (p. ex., os do epidídimo do trato reprodutivo masculino). Ambos, microvilos e estereocílios, têm uma estrutura central composta primariamente por actina com algumas proteínas associadas. Ambos são imóveis. (Redesenhado de Pawlina, W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2016.)



Ao nível celular

As junções oclusivas da célula epitelial (também chamadas zônulas de oclusão) são compostas por várias proteínas de membrana integrais, tais como ocludinas, claudinas e vários membros da superfamília de imunoglobulinas (p. ex., moléculas de adesão juncionais [JAM]). As ocludinas e as claudinas são proteínas transmembrana que atravessam a membrana da célula e se ligam à porção extracelular da mesma molécula na célula adjacente. Por sua vez, as proteínas ligadoras citoplasmáticas (p. ex., proteína de junção oclusiva [ZO-1, ZO-2 e ZO-3]) ligam as proteínas transmembrana ao citoesqueleto da célula.

Dentre estas proteínas juncionais, as claudinas parecem ser importantes na determinação das características de permeabilidade da junção oclusiva, especialmente com relação aos cátions e ânions. Até o presente, foram identificados 27 genes de claudina em mamíferos, dos quais 26 foram encontrados no genoma humano (o gene da claudina 13 está ausente nos seres humanos). Algumas claudinas servem de proteínas de barreira que restringem o movimento dos íons através das junções oclusivas, enquanto outras formam um “poro” que facilita o movimento dos íons através da junção. Assim, as características de permeabilidade das junções oclusivas de um epitélio são determinadas pelo conjunto de claudinas expressas pela célula. Exemplificando, o túbulo proximal do rim é denominado epitélio permeante, um vez que a água e os solutos (p. ex., Na^+) se movem através da junção. As claudinas 4 e 10 são expressas na junção oclusiva das células tubulares proximais. Em contraste, o ducto coletor do rim é considerado um epitélio impermeante, pois

apresenta movimento restrito de íons através da junção oclusiva. As células do ducto coletor expressam claudinas 3, 4, 7, 8, 10 e 18.

A função das claudinas pode ser regulada em vários níveis, tais como os níveis de expressão genética; modificação pós-translacional; interações com proteínas estruturais citoplasmáticas; e interações com outras claudinas na mesma membrana (interação cis), bem como com claudinas de células adjacentes (interação trans). O hormônio mineralocorticoide aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ pelos segmentos distais do néfron renal (Caps. 34 e 35). Em adição ao efeito do hormônio sobre os transportadores de Na^+ na célula, a aldosterona também regula positivamente a expressão de claudina 8 na junção oclusiva. A expressão aumentada de claudina 8 diminui a capacidade do Na^+ de permear a junção oclusiva e isto diminui o vazamento retrógrado de Na^+ a partir do interstício para dentro do lúmen do túbulo, permitindo, assim, uma reabsorção mais eficiente de Na^+ pelo epitélio.



Na clínica

As mutações no gene codificador de claudina 16 resultam na condição autossômica recessiva conhecida como hipomagnesemia, hipercalcuria e nefrocalcinose familiar (HHNF). A claudina 16 é encontrada na junção oclusiva da parte ascendente espessa da alça de Henle nos rins, e serve de rota para a reabsorção paracelular de Ca^{++} e Mg^{++} a partir do líquido tubular. Os indivíduos com HHNF não têm cópias funcionais de claudina 16, portanto a reabsorção destes íons divalentes está diminuída, o que leva ao desenvolvimento de hipomagnesemia, hipercalcuria e nefrocalcinose.

Uma terceira característica da membrana apical são os cílios (Fig. 2.10). Os cílios podem ser móveis (chamados cílios secundários) ou imóveis (chamados cílios primários). Os cílios móveis contêm um centro microtubular disposto em um típico padrão “9 + 2” (nove pares de microtúbulos periféricos e um par de microtúbulos centrais). A dineína é o motor molecular que dirige o movimento do cílio. Os cílios móveis são característicos das células epiteliais que revestem o trato respiratório. Os cílios móveis pulsam de modo sincronizado e servem para transportar muco e partículas inaladas para fora dos pulmões em um processo denominado transporte mucociliar (Cap. 26). Os cílios imóveis atuam como mecanorreceptores e estão envolvidos na determinação da assimetria esquerda-direita dos órgãos durante o desenvolvimento embrionário, bem como na percepção da velocidade de fluxo do líquido no néfron renal (Cap. 33). Somente um único cílio imóvel é encontrado na membrana apical celular. Os cílios imóveis têm um centro microtubular (arranjo “9 + 0”) e não têm proteína motora.

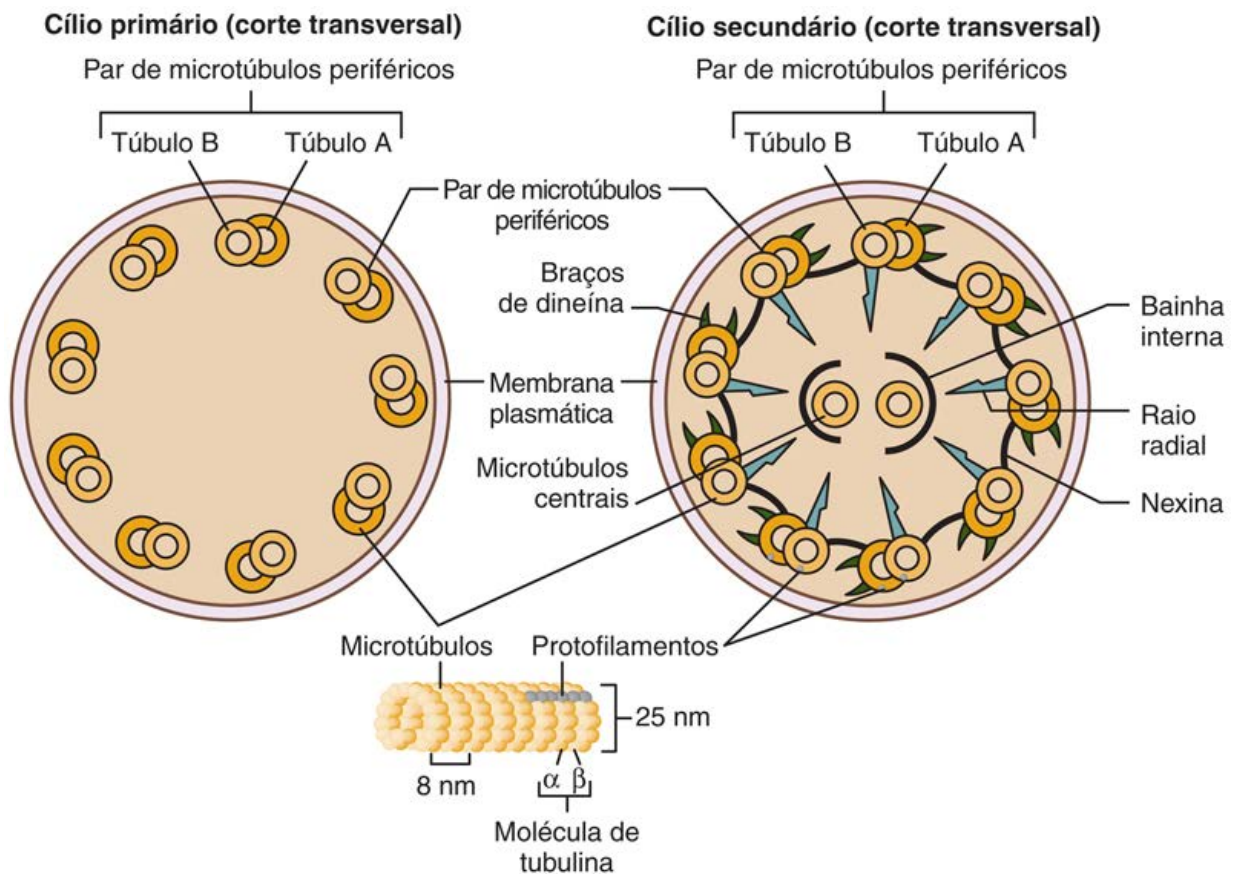


FIG. 2.10 Os cílios são especializações da membrana apical de algumas células epiteliais. Os cílios medem 5 a 10 μm de comprimento e contêm arranjos de microtúbulos, como ilustrado nestes diagramas de corte transversal. Esquerda, o cílio primário tem nove arranjos de microtúbulos periféricos. É imóvel e serve de mecanorreceptor (p. ex., células do ducto coletor renal). As células dotadas de um cílio primário têm apenas um único cílio. Direita, o cílio secundário tem um par central de microtúbulos além dos nove pares de microtúbulos periféricos. Também no cílio secundário, a proteína motora dineína está associada aos pares de microtúbulos e, por isso, é móvel. Uma única célula pode ter milhares de cílios secundários em sua superfície apical (p. ex., células epiteliais do trato respiratório). (Redesenhado de Rodat-Despoix L, Delmas P. Ciliary functions in the nephron. *Pflügers Archiv*. 2009;458:179.)

Conforme já mencionado, a junção oclusiva divide efetivamente a membrana plasmática de uma célula epitelial em dois domínios: uma superfície apical e uma superfície basolateral. A membrana basolateral de muitas células epiteliais é dobrada ou invaginada. Isto é especialmente assim no caso das células epiteliais com altas taxas de transporte. Essas invaginações servem para aumentar a área de superfície da membrana a fim de acomodar o amplo número de transportadores de membrana (p. ex., ATPase de Na^+/K^+) que se faz necessário na membrana.

Transporte Vetorial

Como a junção oclusiva divide a membrana plasmática em dois domínios (i. e., apical e basolateral), as células epiteliais são capazes de realizar o transporte vetorial, em que um íon ou molécula pode ser transportada de um lado do folheto epitelial para o lado oposto (Fig. 2.11). A realização do transporte vetorial requer que proteínas transportadoras de membrana específicas sejam marcadas e permaneçam em um ou outro domínio da membrana. No exemplo mostrado na Figura 2.11, o canal de Na^+ está presente somente na membrana apical, enquanto a ATPase de Na^+/K^+ e os canais de K^+ são confinados à membrana basolateral. A operação da ATPase de Na^+/K^+ e o vazamento de K^+ para fora da célula através da membrana basolateral estabelecem um amplo gradiente eletroquímico para a entrada de Na^+ na célula através da membrana apical pelo canal de Na^+ ($[\text{Na}^+]_{\text{intracelular}} < [\text{Na}^+]_{\text{extracelular}}$, e V_m orientado com o interior da célula eletricamente negativo em relação ao seu exterior). O Na^+ então é bombeado para fora da célula pela ATPase de Na^+/K^+ e acontece o transporte vetorial a partir do lado apical do epitélio para o lado basolateral do epitélio. O transporte do lado apical para o lado basolateral de um epitélio é denominado absorção ou reabsorção. Exemplificando, a captação de nutrientes a partir do lúmen do trato gastrointestinal é denominada absorção, enquanto o transporte de NaCl e água a partir do lúmen dos néfrons renais é chamado de reabsorção. O transporte a partir do lado basolateral do epitélio para o lado apical é denominado secreção.

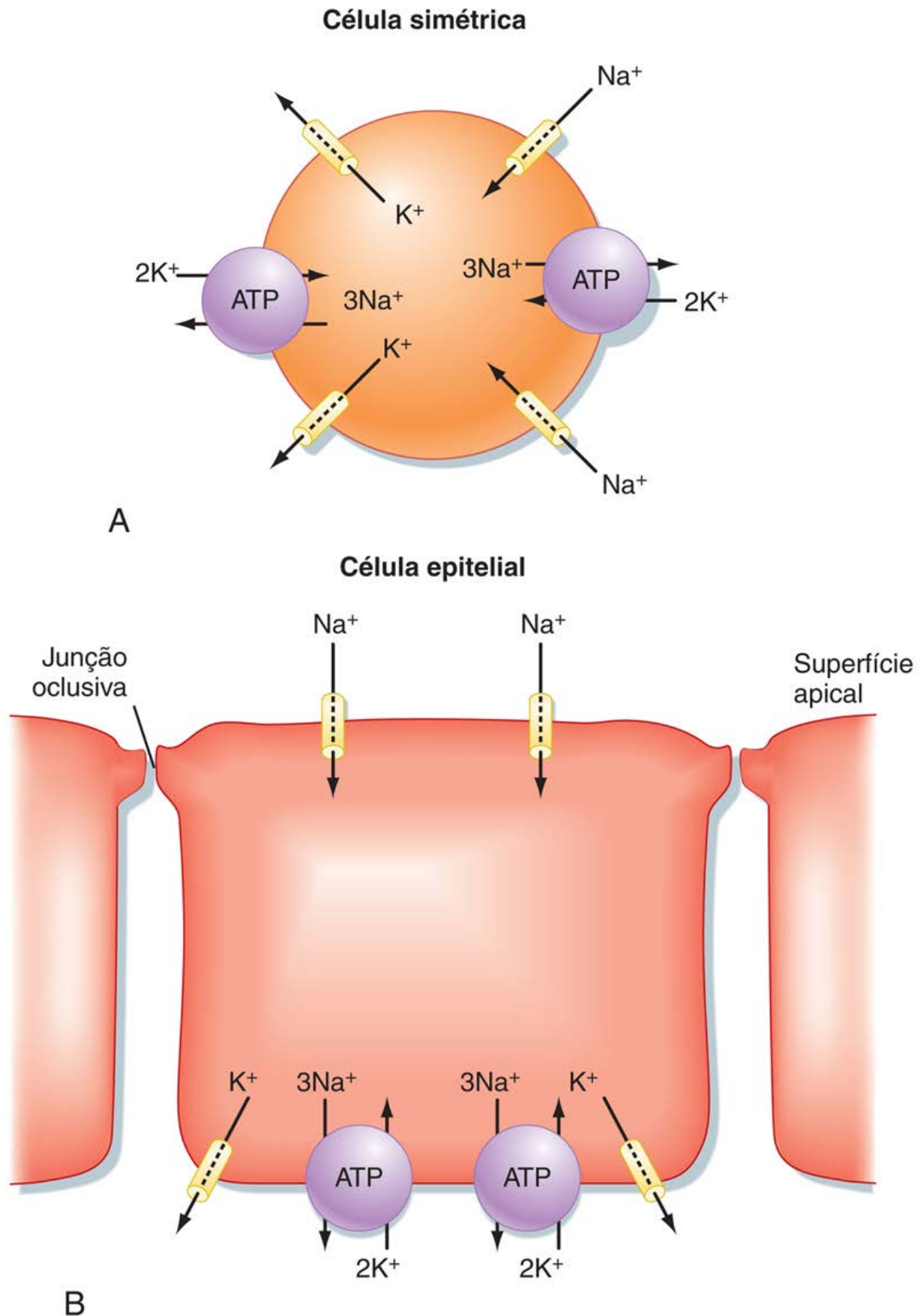


FIG. 2.11 Em células simétricas (A; p. ex., hemácias), as proteínas transportadoras de membrana estão distribuídas ao longo de toda a superfície celular. As células endoteliais (B), em contraste, são assimétricas e dirigem várias proteínas transportadoras de membrana para a membrana apical ou para a basal. Quando os transportadores ficam confinados a um domínio de membrana, pode haver transporte vetorial. Na célula ilustrada, o Na^+ é transportado da superfície apical para a superfície basolateral. ATP, trifosfato de adenosina.

Como já observado, a ATPase de Na^+/K^+ e os canais seletivos de K^+ também exercem papel importante no estabelecimento dos gradientes iônicos celulares de Na^+ e K^+ , bem como na geração do V_m . Em todas as células epiteliais, com exceção do plexo coroide e do epitélio pigmentado da retina,^h a ATPase de Na^+/K^+ está localizada na membrana basolateral da célula.

Numerosos canais seletivos de K^+ estão nas células epiteliais e podem estar localizados em qualquer domínio de membrana. Por meio do estabelecimento destes gradientes químicos e de voltagem, é possível conduzir o transporte de outros íons e solutos (p. ex., simportador de Na^+ /glicose, antiportador de Na^+ / H^+ , simportador de $1Na^+/1K^+/2Cl^-$, simportador de $1Na^+/3HCO_3^-$). A direção do transporte transepitelial (reabsorção ou secreção) depende apenas de em qual domínio de membrana os transportadores estão localizados. Por causa da dependência da ATPase de Na^+/K^+ , o transporte epitelial requer gasto de energia. Outros transportadores dependentes de ATP, como a ATPase de H^+ e a ATPase de H^+/K^+ , e uma gama de transportadores ABC — como a P-glicoproteína (PGP) e a proteína associada à resistência a vários fármacos 2 (MRP2), que transporta xenobióticos (fármacos), bem como o regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que transporta Cl^- — estão envolvidos no transporte epitelial.

Solutos e água podem ser transportados através de um epitélio passando por ambas as membranas, apical e basolateral (transporte transcelular), ou movendo-se por entre as células através da junção oclusiva (transporte paracelular). O transporte de soluto pela rota transcelular é um processo em duas etapas no qual a molécula/ion de soluto é transportada através das membranas apical e basolateral. A captação para dentro da célula, ou o transporte para fora da célula, pode ser um processo passivo ou ativo. Tipicamente, uma das etapas é passiva e a outra, ativa. No caso do exemplo mostrado na Fig. 2.11B, a captação de Na^+ para dentro da célula através da membrana apical via canal seletivo de Na^+ é passiva e conduzida pelo gradiente eletroquímico de Na^+ . A saída de Na^+ da célula através da membrana basolateral é um transporte ativo primário que se dá pela ATPase de Na^+/K^+ . Como é possível gerar um gradiente transepitelial de Na^+ por esse processo (i. e., a $[Na^+]$ no compartimento apical pode ser diminuída a níveis inferiores ao observado no compartimento basolateral), diz-se que o processo geral de transporte transepitelial de Na^+ é ativo. Qualquer soluto que seja ativamente conduzido ao longo do epitélio deve ser transportado pela via transcelular.

Dependendo do epitélio, a via paracelular é uma rota importante de transporte transepitelial de soluto e água. Como notado, as características de permeabilidade da via paracelular são determinadas, em grande parte, pelas claudinas específicas expressas pela célula. Assim, a junção oclusiva pode exibir baixa permeabilidade para solutos, água ou ambos, ou pode ter alta permeabilidade. No caso dos epitélios que apresentam altas taxas de transporte transepitelial, as junções oclusivas tipicamente exibem alta permeabilidade (i. e., são permeantes). Entre os exemplos deste tipo de epitélio, estão o túbulo proximal do néfron renal e os primeiros segmentos do intestino delgado (p. ex., duodeno e jejuno). Quando o epitélio tem que estabelecer amplos gradientes transepiteliais para solutos, água ou ambos, as junções oclusivas tipicamente exibem baixa permeabilidade (i. e., são impermeantes). Entre os exemplos deste tipo de epitélio, estão o ducto coletor do néfron renal, a bexiga urinária e a porção terminal do cólon. Além disso, a junção oclusiva pode ser seletiva para alguns solutos (p. ex., seletividade para cátion versus ânion).

Todo transporte de soluto que ocorre pela via paracelular é de natureza passiva. As duas forças motrizes para este transporte são o gradiente de concentração transepitelial para o soluto e, caso o soluto tenha carga, a voltagem transepitelial (Fig. 2.12). A voltagem transepitelial pode ser orientada com a superfície apical eletricamente negativa em relação à superfície basolateral, como mostrado na Figura 2.12, ou pode ser orientada com a superfície apical eletricamente positiva em relação à superfície basolateral. A polaridade e a magnitude da voltagem transepitelial são determinadas pelos transportadores de membrana específicos presentes nas membranas apical e basolateral, bem como pelas características de permeabilidade da junção oclusiva.

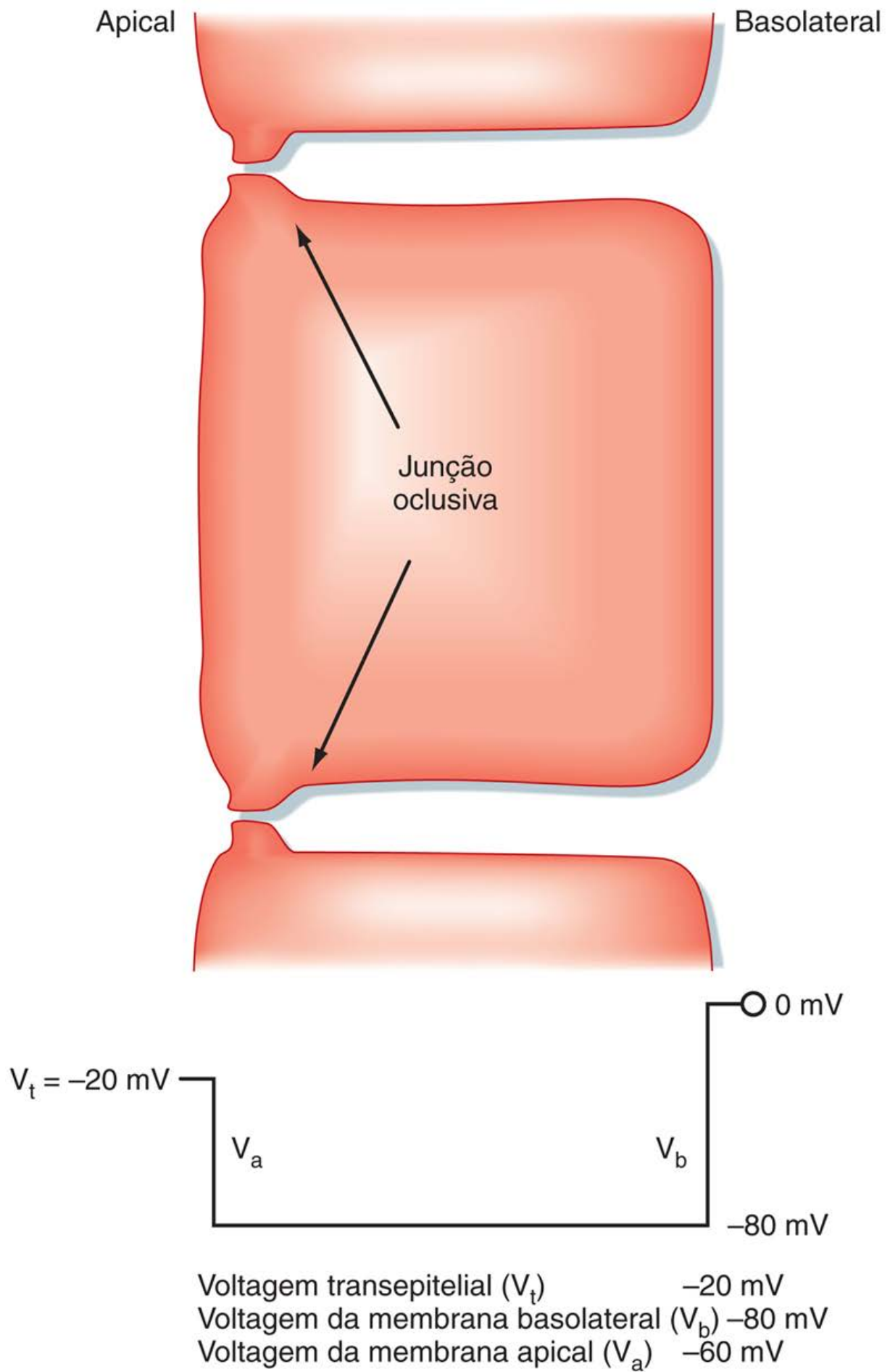
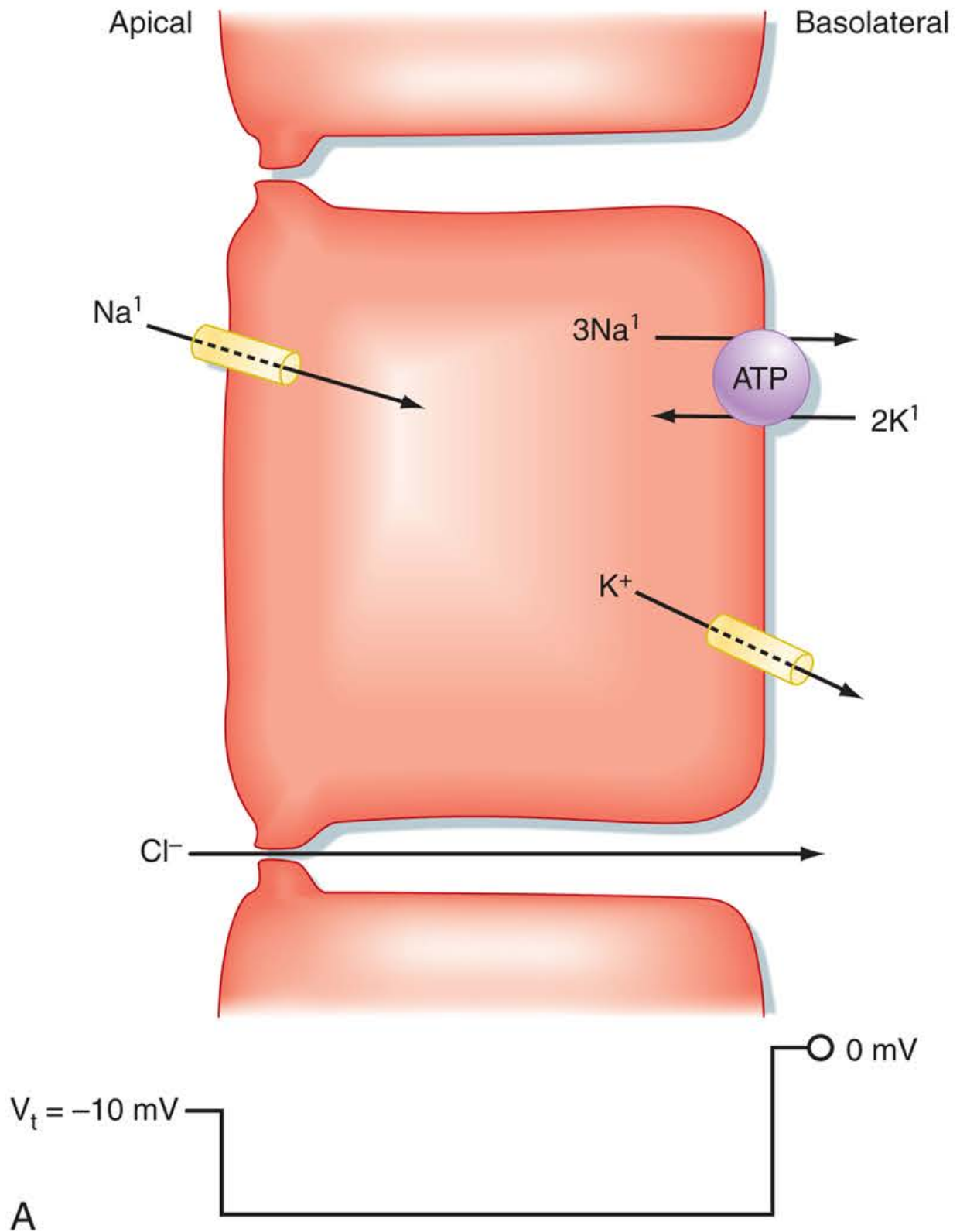


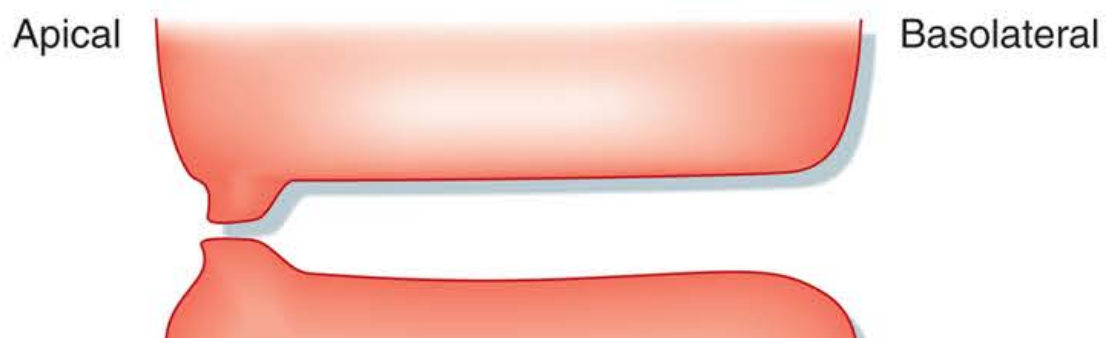
FIG. 2.12 Gradiente Elétrico através de uma Célula Epitelial. A magnitude das voltagens de membrana e a voltagem transepitelial são determinadas pelas várias proteínas transportadoras de membrana presentes nas membranas apical e basolateral. A voltagem transepitelial é igual à soma das voltagens nas membranas apical e basolateral (veja detalhes no texto).

É importante reconhecer que os processos de transporte transcelular ajustam os gradientes de voltagem e químico transepiteliais que, por sua vez, podem conduzir o transporte paracelular. Isto é ilustrado na [Figura 2.13](#) para um epitélio que reabsorve NaCl e para outro que secreta NaCl. Em ambos os epitélios, a voltagem transepitelial é orientada com a superfície apical eletricamente negativa em relação à superfície basolateral. No caso do epitélio que reabsorve NaCl, a voltagem transepitelial é gerada pela reabsorção transcelular ativa de Na^+ . Esta voltagem, por sua vez, dirige a reabsorção de Cl^- pela via paracelular. Em contraste, no caso do epitélio secretor de NaCl, a voltagem transepitelial é gerada pela secreção transcelular ativa de Cl^- . O Na^+ , então, é secretado passivamente pela via paracelular e dirigido pela voltagem transepitelial negativa.

Reabsorção de NaCl



Secreção de NaCl



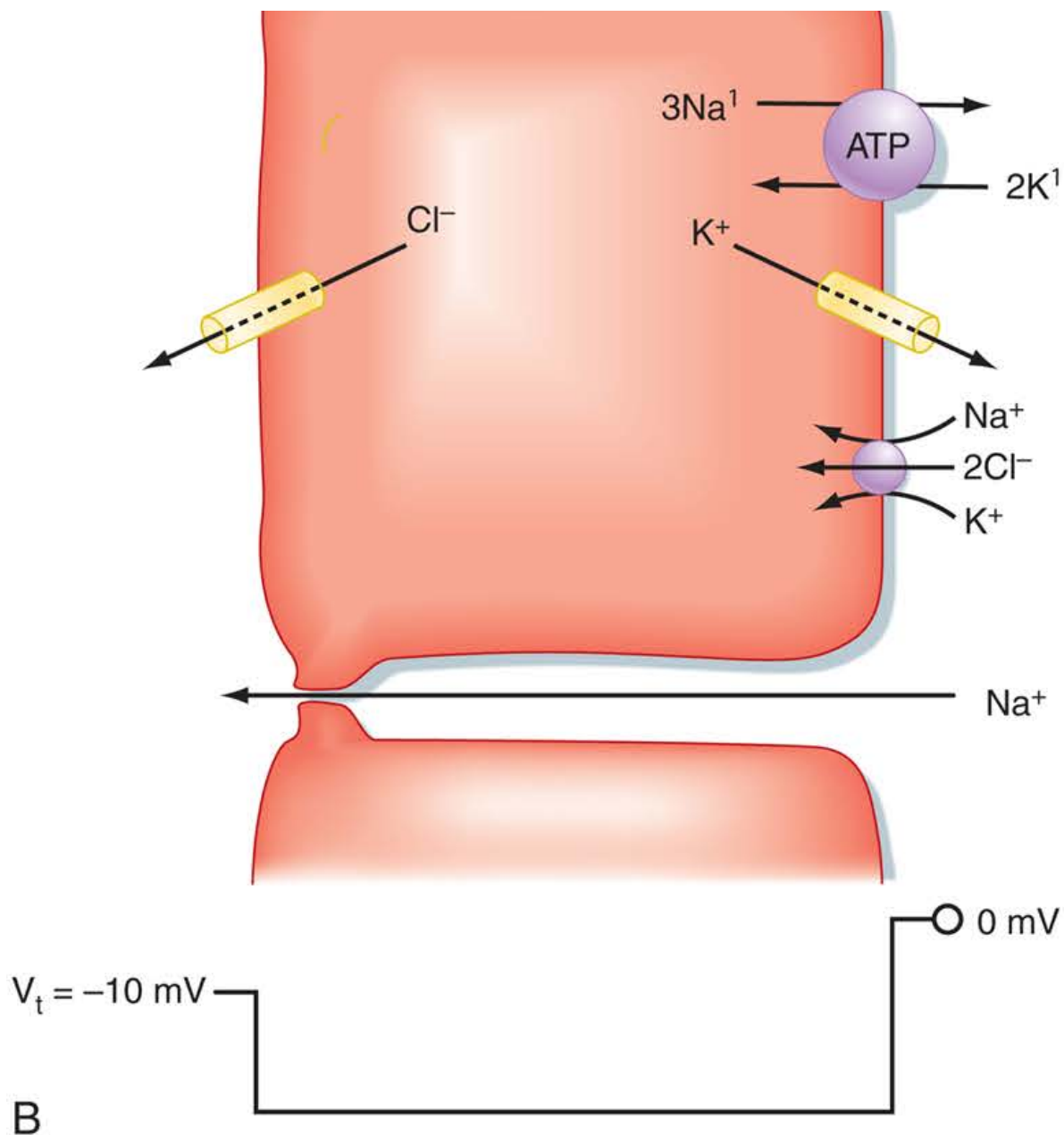


FIG. 2.13 Papel da Via Paracelular no Transporte Epitelial. A, o transporte de Na^+ através da célula gera uma voltagem transepitelial que então dirige o movimento passivo de Cl^- através da junção oclusiva, o que resulta na reabsorção de NaCl . B, o transporte de Cl^- através da célula gera uma voltagem transepitelial que então dirige o transporte passivo de Na^+ através da junção oclusiva. O resultado é a secreção de NaCl .

Movimento Transepitelial da Água

O movimento da água através dos epitélios é passivo e dirigido pelos gradientes de pressão osmótica transepiteliais. O movimento da água pode ocorrer por uma rota transcelular envolvendo aquaporinas presentes nas membranas apical e basolateral.ⁱ A água também pode se mover pela via paracelular. No epitélio reabsorvedor de NaCl ilustrado na [Figura 2.13A](#), a reabsorção de NaCl a partir do compartimento apical diminui a pressão osmótica nesse compartimento, enquanto a adição de NaCl ao compartimento basolateral eleva a pressão osmótica nesse local. Como resultado, um gradiente de pressão osmótica transepitelial é estabelecido e dirige o movimento da água do compartimento apical para o basolateral (i. e., reabsorção). O oposto ocorre com os epitélios secretores de NaCl ([Fig. 2.13B](#)), em que a secreção transepitelial de NaCl estabelece um gradiente de pressão osmótica transepitelial que dirige a secreção de água.

Em alguns epitélios (p. ex., túbulo proximal do néfron renal), o movimento de água através do epitélio pela via paracelular pode dirigir o movimento paralelo de soluto. Este processo é denominado arraste por solvente e reflete o fato de que os solutos dissolvidos na água atravessarão a junção oclusiva com a água.

Como no estabelecimento dos gradientes de voltagem e da concentração transepitelial, o estabelecimento dos gradientes de pressão osmótica transepiteliais requer o transporte transcelular de solutos pelas células epiteliais.

Regulação do Transporte Epitelial

O transporte epitelial deve ser regulado para atender as necessidades homeostáticas do indivíduo. Dependendo do epitélio, esta regulação envolve mecanismos neurais ou hormonais, ou ambos. Exemplificando, o sistema nervoso entérico do trato gastrointestinal regula o transporte de soluto e água pelas células epiteliais que revestem o intestino e o cólon. Similarmente, o sistema nervoso simpático regula o transporte feito pelas células epiteliais do néfron renal. A aldosterona, um hormônio esteroide produzido pelo córtex da suprarrenal (**Cap. 43**), é um exemplo de hormônio que estimula o transporte de NaCl pelas células epiteliais do cólon, néfron renal e ductos sudoríparos. O transporte pela célula epitelial também pode ser regulado por substâncias que são produzidas e atuam localmente, processo denominado regulação parácrina. A estimulação da secreção de HCl no estômago pela histamina exemplifica este processo. As células localizadas perto das células epiteliais do estômago liberam histamina, que atua nas células secretoras de HCl do estômago (células parietais) e as estimula a secretar HCl.

Agindo de acordo com um sinal regulatório, a célula epitelial pode responder de várias formas distintas, tais como:

- Recuperação de transportadores da membrana por endocitose, ou inserção de transportadores na membrana a partir do estoque vesicular intracelular, por um processo denominado exocitose.
- Modificação da atividade dos transportadores de membrana (p. ex., regulando a comporta de um canal iônico).
- Síntese de transportadores específicos e sua inserção na membrana.

Os dois primeiros mecanismos podem ocorrer bastante rapidamente (segundos a minutos), porém a síntese de transportadores é mais demorada (minutos a dias).

Pontos-Chave

- O corpo mantém o estado estacionário para água e alguns solutos importantes. Isto ocorre quando o que entra no corpo é igual ao que sai do corpo. Para cada soluto e a água, existe um ponto fixo normal. Os desvios em relação a esse ponto fixo são monitorados (i. e., quando a entrada $\neq$ saída) e mecanismos efetores são ativados para restaurar o equilíbrio. Este equilíbrio é alcançado com o ajuste da ingestão ou da excreção de água e solutos. Subsequentemente, a entrada e a saída voltam a ser iguais para manter o equilíbrio.
- A ATPase de Na^+/K^+ e os canais seletivos de K^+ são muito importantes no estabelecimento e manutenção da composição intracelular, potencial de membrana (V_m) e volume celular. A ATPase de Na^+/K^+ converte a energia contida no ATP em energia potencial de gradientes iônicos e potencial de membrana. Os gradientes iônico e elétrico criados por este processo são então usados para dirigir o transporte de outros íons e moléculas, especialmente por transportadores de soluto (i. e., simportadores e antiportadores).
- As células epiteliais constituem a interface entre o mundo externo e o ambiente interno do corpo. O transporte vetorial de solutos e água através dos epitélios ajuda a manter o estado estacionário para a água e alguns solutos importantes. Como o ambiente externo muda constantemente, e considerando que a ingestão dietética de alimentos e água é altamente variável, o transporte pelos epitélios é regulado para atender às necessidades homeostáticas do indivíduo.

Leituras Adicionais

- Altenberg GA, Ruess L. Mechanisms of water transport across cell membranes and epithelia. In: Alpern R, Moe O, Kaplan M, eds. Seldin and Giebisch's The Kidney — Physiology and Pathophysiology. New York: Academic Press; 2013.
- Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev.* 2013;93:525–569.
- Hoffman EK, et al. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiol Rev.* 2009;89:193–277.
- Lang F. Cell volume control. In: Alpern R, Moe O, Kaplan M, eds. Seldin and Giebisch's The Kidney — Physiology and Pathophysiology. New York: Academic Press; 2013.
- Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016.
- Pedersen SF, Kapus A, Hoffmann EK. Osmosensory mechanisms in cellular and systemic volume regulation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1587–1597.
- Sackin H, Palmer LG. Electrophysiological analysis of transepithelial transport. In: Alpern R, Moe O, Kaplan M, eds. Seldin and Giebisch's The Kidney — Physiology and Pathophysiology. New York: Academic Press; 2013.

^a Nestes e em todos os cálculos subsequentes, assume-se que 1 L de líquido (p. ex., LIC e LEC) tem uma massa de 1 kg. Embora 1 L de LIC e LEC tenham uma massa ligeiramente superior a 1 kg, esta simplificação permite a conversão direta entre peso e volume de líquidos corporais.

^b Há exceções. O líquido cefalorraquidiano é parte do LEC, mas sua osmolalidade é discretamente maior do que a do LEC nas outras partes do corpo. Do mesmo modo, algumas regiões dos rins podem ter osmolalidades menores ou maiores do que a do LEC. Entretanto, estes volumes são pequenos ($\approx$ 150 mL) em comparação com o volume total do LEC ($\geq$ 12 L).

^c O soro deriva do sangue coagulado. Portanto, o soro difere do plasma pela ausência dos fatores de coagulação. Com relação à osmolalidade e às concentrações de outras moléculas e íons, a osmolalidade e as concentrações no plasma e no soro são quase idênticas.

^d Os líquidos costumam ser administrados por via intravenosa. Quando soluções de eletrólitos são infundidas por esta via, o equilíbrio entre plasma e líquido intersticial é rápido (i. e., em minutos) devido à alta permeabilidade de muitas paredes capilares à água e aos eletrólitos. Assim, estes líquidos são essencialmente adicionados a todo o LEC.

^e Uma solução de NaCl a 0,9% (100 mL) contém 154 mmol/L de NaCl. Como o NaCl não se dissocia completamente em solução (i. e., 1,88 Osm/mol), a osmolalidade desta solução é de 290 mOsm/kg de H₂O, que é bastante similar à do LEC normal.

^f Nas células musculares, cuja contração é regulada pela [Ca⁺⁺] intracelular, a manutenção de uma baixa [Ca⁺⁺] intracelular durante o relaxamento muscular envolve não apenas a atividade do antiportador 3Na⁺-Ca⁺⁺ e a ATPase de Ca⁺⁺ da membrana plasmática, mas também o transportador ATPase de Ca⁺⁺ do retículo endoplasmático liso (retículo sarcoplasmático) (Caps. 12 a 14).

^g As junções comunicantes não são somente encontradas nas células epiteliais. Várias outras células também apresentam junções comunicantes (p. ex., miócitos cardíacos e células de músculo liso).

^h O plexo coroide está localizado nos ventrículos do cérebro e secreta o líquido cefalorraquiano. O canal de ATPase de Na⁺/K⁺ está localizado na membrana apical destas células.

ⁱ As diferentes isoformas de aquaporina frequentemente são expressas nas membranas apical e basolateral. Além disso, várias isoformas podem ser expressas em um ou mais domínios de membrana.

Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como as células se comunicam umas com as outras?
2. Quais são as quatro classes de receptores e as vias de transdução de sinal associadas a cada uma delas?
3. Como os hormônios esteroides e da tireoide, o monofosfato de adenosina cíclico e os receptores tirosina quinase regulam a expressão gênica?

O corpo humano é composto por bilhões de células, cada uma das quais com uma função distinta. Entretanto, a função das células é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos à célula, como hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que atuam como mensageiros secundários e promovem a comunicação célula-célula. Estímulos mecânicos e térmicos, bem como a luz, são sinais físicos externos que também coordenam a função celular. Os mensageiros químicos e físicos interagem com os receptores localizados na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo. A interação destes mensageiros com receptores inicia uma cascata de eventos de sinalização que medeia a resposta a cada estímulo. Estas vias de sinalização garantem que a resposta celular aos mensageiros externos seja específica, amplificada, e estreitamente regulada e coordenada. O presente capítulo traz uma visão geral sobre como as células se comunicam por meio de mensageiros externos, além de uma discussão sobre as vias de sinalização que processam a informação em uma resposta celular altamente coordenada. Nos capítulos subsequentes, são discutidos com maior detalhamento as vias de sinalização nos sistemas nervoso, muscular, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, renal e endócrino.



Na clínica

A importância das vias de sinalização na medicina é ilustrada pela breve lista fornecida a seguir de fármacos populares que atuam regulando as vias de sinalização. Os detalhes sobre estas vias são apresentados posteriormente neste e em outros capítulos.

- Ácido acetilsalicílico. Foi o primeiro fármaco (1899). Como inibe a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), é antitrombótico (i. e., minimiza a formação de coágulos sanguíneos).
- Agonistas e antagonistas de receptor β -adrenérgico. Usados no tratamento de várias condições médicas. Os β_1 -agonistas aumentam a contratilidade e a frequência cardíacas nos pacientes com hipotensão arterial. Os β_2 -agonistas dilatam os brônquios e são usados no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Já os antagonistas β -adrenérgicos são empregados no tratamento da hipertensão, angina, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 18).

- Fluoxetina (Prozac®). Medicação antidepressiva que inibe a recaptação do neurotransmissor serotonina para dentro da célula pré-sináptica, resultando em intensificação da ativação dos receptores de serotonina (Cap. 6).
- Vários anticorpos monoclonais são usados para tratar o câncer causado pela ativação de receptores de fatores de crescimento presentes em células cancerosas. Alguns deles: trastuzumabe (Herceptin®), um anticorpo monoclonal usado no tratamento do câncer de mama metastático em mulheres que superexpressam HER2/neu, um membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF) que estimula o crescimento e a diferenciação celular; cetuximabe (Erbix®) e bevacizumabe (Avastin®), anticorpos monoclonais usados no tratamento do câncer colorretal metastático e de cânceres de cabeça e pescoço que se ligam e inibem o receptor de EGF e, assim, inibem o crescimento celular induzido pelo EGF nas células cancerosas.
- Fármacos inibidores da monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)-fosfodiesterase específica do tipo 5, como sildenafil (Viagra®), tadalafila (Cialis®) e vardenafila (Levitra®), que prolongam os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico e são usados no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar (Cap. 17).

Comunicação Célula-Célula

Uma visão geral sobre o modo como as células se comunicam umas com as outras é apresentada na [Figura 3.1](#). As células se comunicam liberando moléculas sinalizadoras extracelulares (p. ex., hormônios e neurotransmissores) que se ligam a proteínas receptoras localizadas na membrana plasmática, no citoplasma ou no núcleo. Este sinal é transduzido na ativação ou inativação de um ou mais mensageiros intracelulares via interação com receptores. Os receptores interagem com uma variedade de proteínas sinalizadoras intracelulares, como quinases, fosfatases e proteínas ligadoras de trifosfato de guanosina (GTP) (proteínas G). Estas proteínas sinalizadoras interagem com e regulam a atividade de proteínas-alvo, modulando, assim, a função celular. As proteínas-alvo incluem (mas não se limitam a) canais iônicos e outras proteínas de transporte, enzimas metabólicas, proteínas do citoesqueleto, proteínas reguladoras de genes, e proteínas do ciclo celular que regulam o crescimento e a divisão celulares. As vias de sinalização são caracterizadas por (1) várias etapas hierárquicas; (2) amplificação do evento de ligação do sinal ao receptor, que aumenta a resposta; (3) ativação de várias vias e regulação de várias funções celulares; e (4) antagonismo por mecanismos de retroalimentação constitutivos e regulatórios, que minimizam a resposta e promovem o estreito controle regulatório dessas vias de sinalização. Uma breve descrição do modo como as células se comunicam é dada a seguir. Os leitores interessados em uma explicação mais aprofundada sobre este assunto devem consultar um dos numerosos livros-texto sobre biologia celular e molecular atualmente disponíveis.

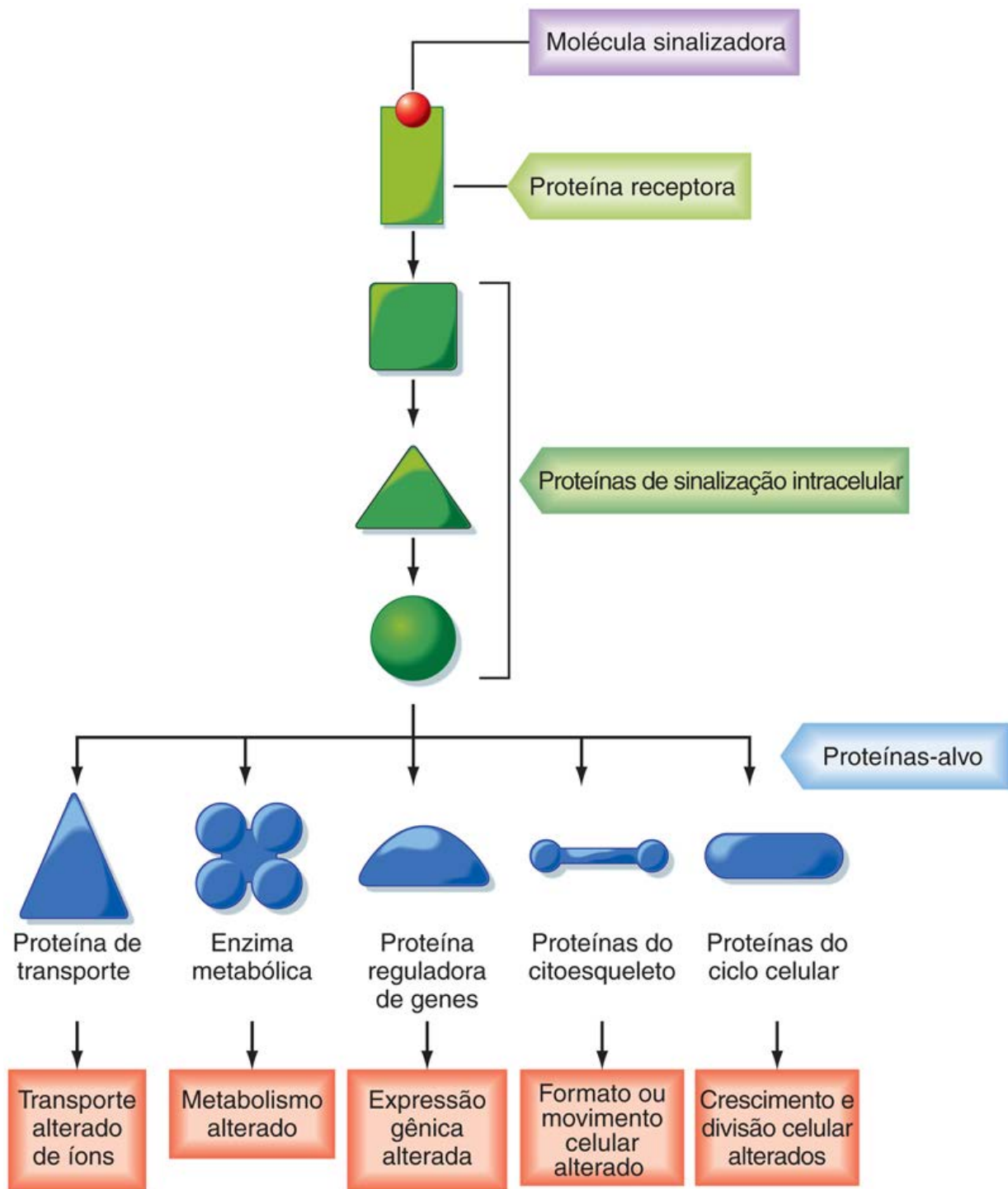


FIG. 3.1 Visão Geral do Modo como as Células se Comunicam. Uma molécula sinalizadora (i. e., hormônio ou neurotransmissor) se liga a um receptor, que pode estar na membrana plasmática, no citosol ou no núcleo. A ligação do ligante a um receptor ativa proteínas de sinalização intracelular, as quais interagem e regulam a atividade de uma ou mais proteínas-alvo para alterar a função celular. As moléculas sinalizadoras regulam o crescimento, a divisão e a diferenciação da célula, além de influenciarem o metabolismo celular e a composição iônica intracelular via regulação da atividade de canais iônicos e proteínas de transporte. As moléculas de sinalização também controlam os eventos associados ao citoesqueleto, incluindo o formato celular, a divisão celular, bem como a migração e a adesão célula-célula e célula-matriz. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Nos animais superiores, as células liberam no meio extracelular centenas de compostos bioquímicos, como (1) peptídeos e proteínas (p. ex., insulina); (2) aminas (p. ex., adrenalina e noradrenalina); (3) hormônios esteroides (p. ex., aldosterona, estrógeno); e (4) moléculas pequenas, incluindo aminoácidos, nucleotídeos, íons (p. ex., Ca^{++}) e gases como o óxido nítrico e o dióxido de carbono. A secreção de moléculas sinalizadoras é específica do tipo celular. Por exemplo, as células β do pâncreas liberam insulina, que, por sua vez, estimula a captação de glicose pelas células. A capacidade de uma célula de responder a uma molécula sinalizadora específica depende da expressão dos receptores que se ligam à molécula de sinalização com alta afinidade e especificidade. Os receptores estão localizados na membrana plasmática, no citosol e no núcleo (Fig. 3.2).

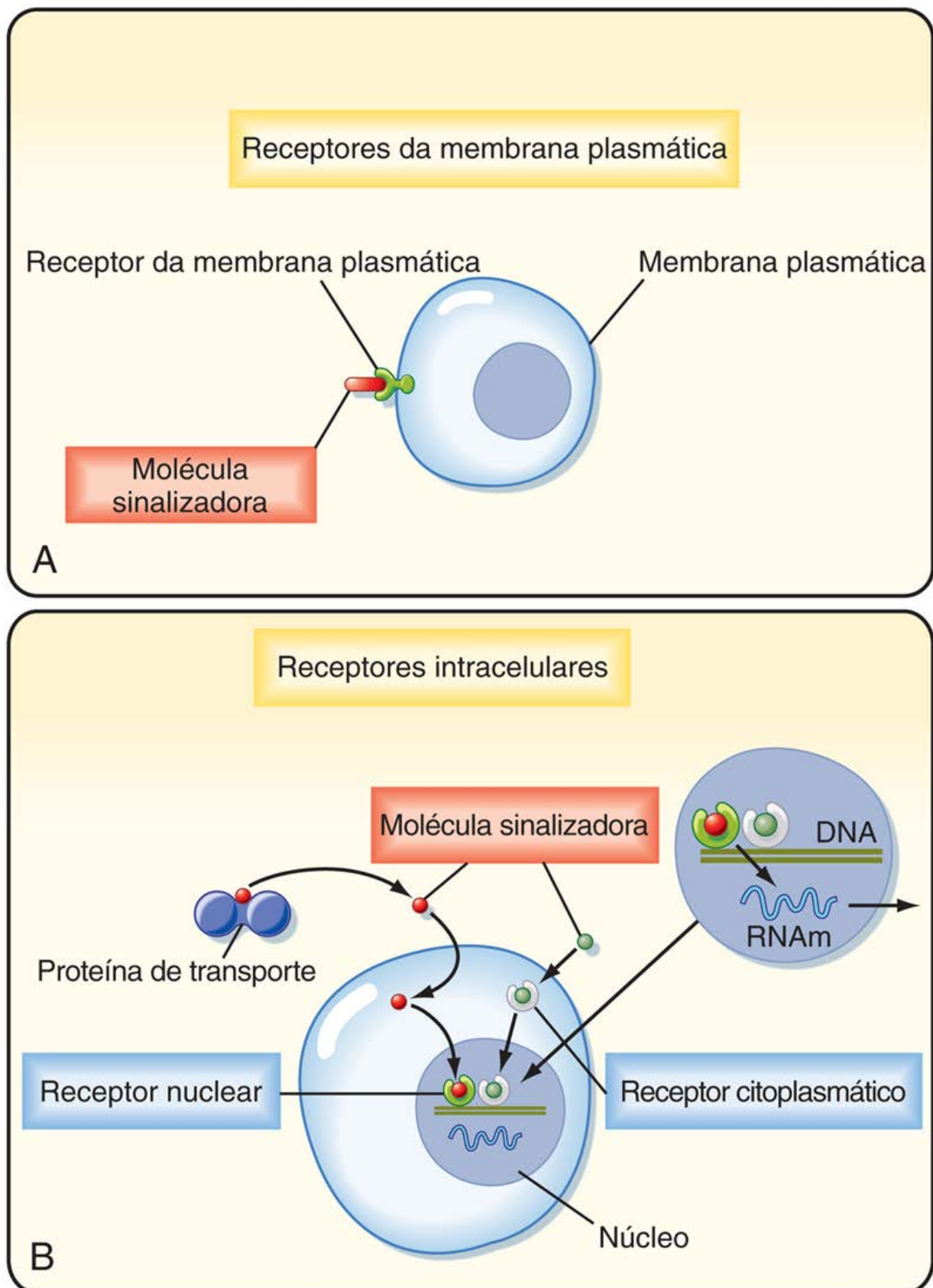


FIG. 3.2 As moléculas sinalizadoras, em especial aquelas hidrofílicas e que não podem cruzar a membrana plasmática, ligam-se diretamente a seus receptores cognatos na membrana plasmática (A). Outras moléculas sinalizadoras—incluindo hormônios esteroides, tri-iodotironinas, ácido retinoico, e vitamina D—ligam-se a proteínas transportadoras no sangue e prontamente se difundem ao longo da membrana plasmática, onde se ligam aos receptores nucleares cognatos no citosol ou no núcleo. (B) Outras moléculas sinalizadoras, entre as quais o óxido nítrico, podem se difundir sem proteínas de transporte e atravessar a membrana para agir em alvos proteicos intracelulares (B). Ambas as classes de receptores, quando ligadas ao receptor, regulam a transcrição gênica. RNAm, RNA mensageiro. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

As moléculas de sinalização podem agir a distâncias curtas ou longas, e podem requerer contato célula-célula ou uma proximidade celular bastante estreita (Fig. 3.3). A sinalização dependente de contato, em que uma molécula sinalizadora ligada à membrana de uma célula se liga diretamente a um receptor na membrana plasmática de outra célula, é importante durante o crescimento, nas respostas imunes e no câncer (Fig. 3.3A). As moléculas que são liberadas e atuam localmente são

chamadas mensageiros parácrinos ([Fig. 3.3B](#)) ou autócrinos ([Fig. 3.3C](#)). Os sinais parácrinos são liberados por um tipo celular e atuam em outro tipo de célula, e geralmente são captadas por células-alvo ou rapidamente degradados (em questão de minutos) por enzimas. Exemplificando, as células semelhantes às enterocromafins presentes no estômago secretam histamina, que estimula a produção de ácido pelas células parietais adjacentes ([Cap. 27](#)). A sinalização autócrina envolve a liberação de uma molécula que afeta a mesma célula ou outras células do mesmo tipo (p. ex., células cancerosas). Na sinalização sináptica ([Fig. 3.3D](#)), os neurônios transmitem sinais elétricos ao longo de seus axônios e liberam neurotransmissores nas sinapses, os quais afetam a função de outros neurônios ou células distantes do corpo celular neuronal. A estreita relação física existente entre o terminal nervoso e a célula-alvo garante que o neurotransmissor seja liberado a uma célula específica. Os detalhes sobre a sinalização sináptica são discutidos no [Capítulo 6](#). Os sinais endócrinos são hormônios secretados no sangue e amplamente distribuídos pelo corpo ([Fig. 3.3E](#)). Os detalhes sobre a sinalização endócrina são discutidos no [Capítulo 38](#).

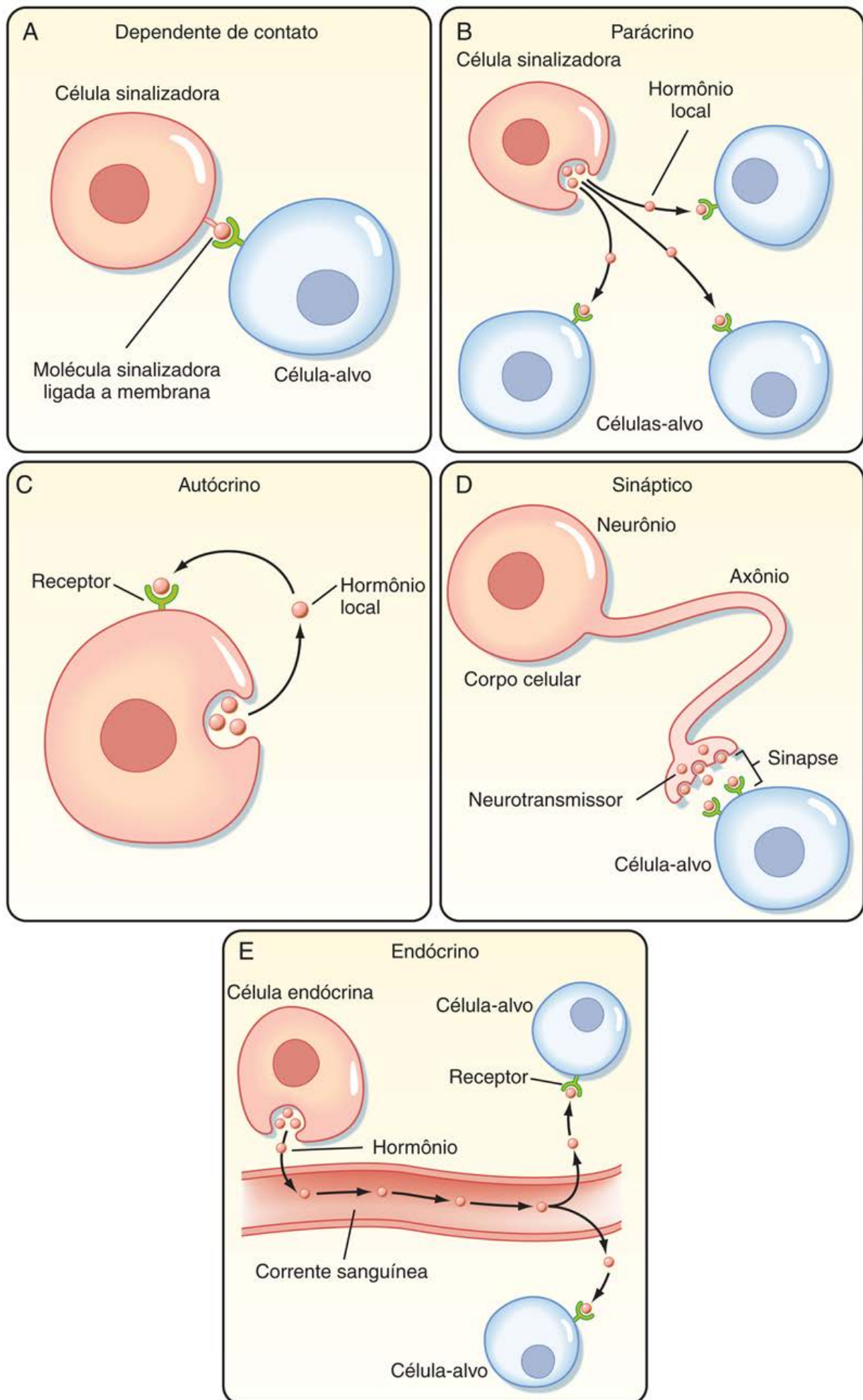


FIG. 3.3 A comunicação célula-célula é mediada por cinco mecanismos básicos: dependente de contato (A), parácrino (B), autócrino (C), sináptico (D) e endócrino (E). Estes mecanismos são detalhados no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Em adição à sinalização parácrina, autócrina, endócrina e sináptica, a comunicação célula-célula também se dá pela via das junções comunicantes formadas entre células adjacentes (Cap. 2). As junções comunicantes são junções especializadas que permitem que moléculas sinalizadoras intracelulares, em geral medindo até 1.200 D, se difundam do citoplasma de uma célula para o citoplasma de outra célula adjacente. A permeabilidade das junções comunicantes é regulada pela $[Ca^{++}]$ citosólica, $[H^+]$, e monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e pelo potencial de membrana. As junções comunicantes também permitem que as células seja eletricamente acopladas e isto é essencialmente importante para a atividade coordenada das células musculares lisas e cardíacas (Caps. 13 e 14).

A velocidade de uma resposta a um sinal extracelular depende do mecanismo de liberação. Os sinais endócrinos são relativamente lentos (segundos a minutos) porque é necessário tempo para ocorrer a difusão e o sangue fluir para a célula-alvo. Por outro lado, a sinalização sináptica é extremamente rápida (milissegundos). Se a resposta envolver alterações na atividade de proteínas na célula, a resposta poderá ocorrer em milissegundos a segundos. Entretanto, se a resposta envolver alterações na expressão gênica e na síntese de novo de proteínas, a resposta poderá demorar horas para ocorrer, sendo que a resposta máxima poderá demorar dias. Exemplificando, o efeito estimulador da aldosterona sobre o transporte de sódio pelos rins demora dias para se desenvolver plenamente (Cap. 35).

A resposta a uma determinada molécula sinalizadora também depende da capacidade dessa molécula de alcançar uma determinada célula na expressão do receptor cognato (i. e., receptores que reconhecem um ligante ou molécula sinalizadora em particular com alto grau de especificidade), bem como de moléculas sinalizadoras citoplasmáticas que interagem com o receptor. Portanto, as moléculas de sinalização frequentemente produzem numerosos efeitos distintos que dependem do tipo celular. O neurotransmissor acetilcolina, por exemplo, estimula a contração da musculatura esquelética, mas diminui a força de contração no miocárdio. Isto ocorre porque as células musculares esqueléticas e as células cardíacas expressam diferentes receptores de acetilcolina.^a

Receptores

Todas as moléculas sinalizadoras se ligam a receptores específicos que atuam como transdutores de sinal, convertendo, assim, um evento de interação receptor-ligante em sinais intracelulares que afetam a função celular. Os receptores podem ser divididos em quatro classes básicas com base na estrutura e no mecanismo de ação: (1) canais iônicos dependentes de ligante, (2) receptores acoplados à proteína G, (3) receptores ligados a enzimas, e (4) receptores nucleares (Tabela 3.1; Figs. 3.4 e 3.5).

Tabela 3.1

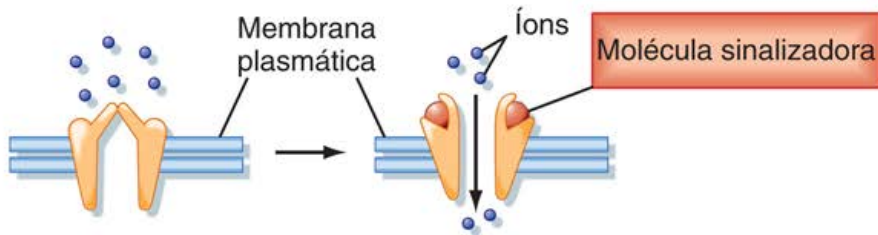
Classes de Receptores de Membrana

Classe de Receptor	Ligante	Via de Transdução de Sinal/Alvo
Canais iônicos dependentes de ligante	Ligante Extracelular: GABA ACo (músculo) ATP Glutamato: NMDA Ligante intracelular: AMPc (olfato) GMPc (visão) IP3	Correntes de Membrana: Cl ⁻ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ Ca ⁺⁺ , Na ⁺ , K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ Ca ⁺⁺
Receptores acoplados à proteína G	Neurotransmissores (ACo) Peptídeos (PTH, ocitocina) Odorantes Citocinas, lipídeos	Subunidades $\beta\gamma$ ativam canais iônicos Subunidade α ativa enzimas: Ciclases geradoras de AMPc, GMPc, fosfolipases geradoras de IP3 e diacilglicerol, e fosfolipases geradoras de ácido araquidônico e seus metabólitos Proteínas G monoméricas
Receptores ligados a enzima	ANP TGF- β Insulina, EGF Interleucina-6, eritropoetina	Receptor guanilil ciclase Receptor serina/treonina quinase Receptor tirosina quinase Receptor associado à tirosina quinase
Receptores nucleares	Hormônios esteroides: Mineralocorticoides Glicocorticoides Andrógenos Estrógenos Progestinas	Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica
	Hormônios diversos: Iodotironinas Vitamina D Ácido retinoico Prostaglandinas	Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica

ACo, acetilcolina; ANP, peptídeo natriurético atrial; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; EGF, fator de crescimento epidérmico; GABA, ácido γ -aminobutírico; IP3, inositol 1,4,5 trifosfato; NMDA, N-metil-D-aspartato; PTH, paratormônio; TGF, fator transformador do crescimento.

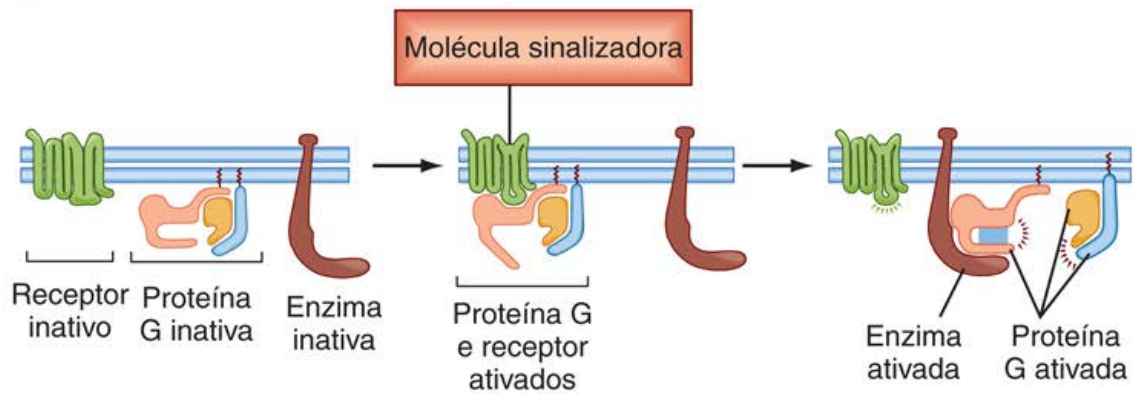
A

Canais iônicos dependentes de ligante



B

Receptores acoplados à proteína G



C

Receptores ligados a enzima

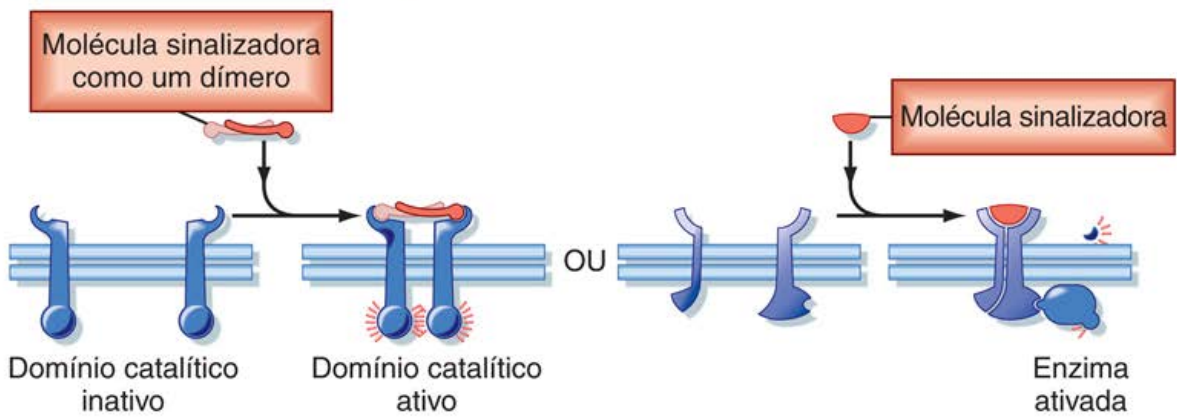


FIG. 3.4 Três das Quatro Classes de Receptores de Membrana Plasmática. Consulte detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

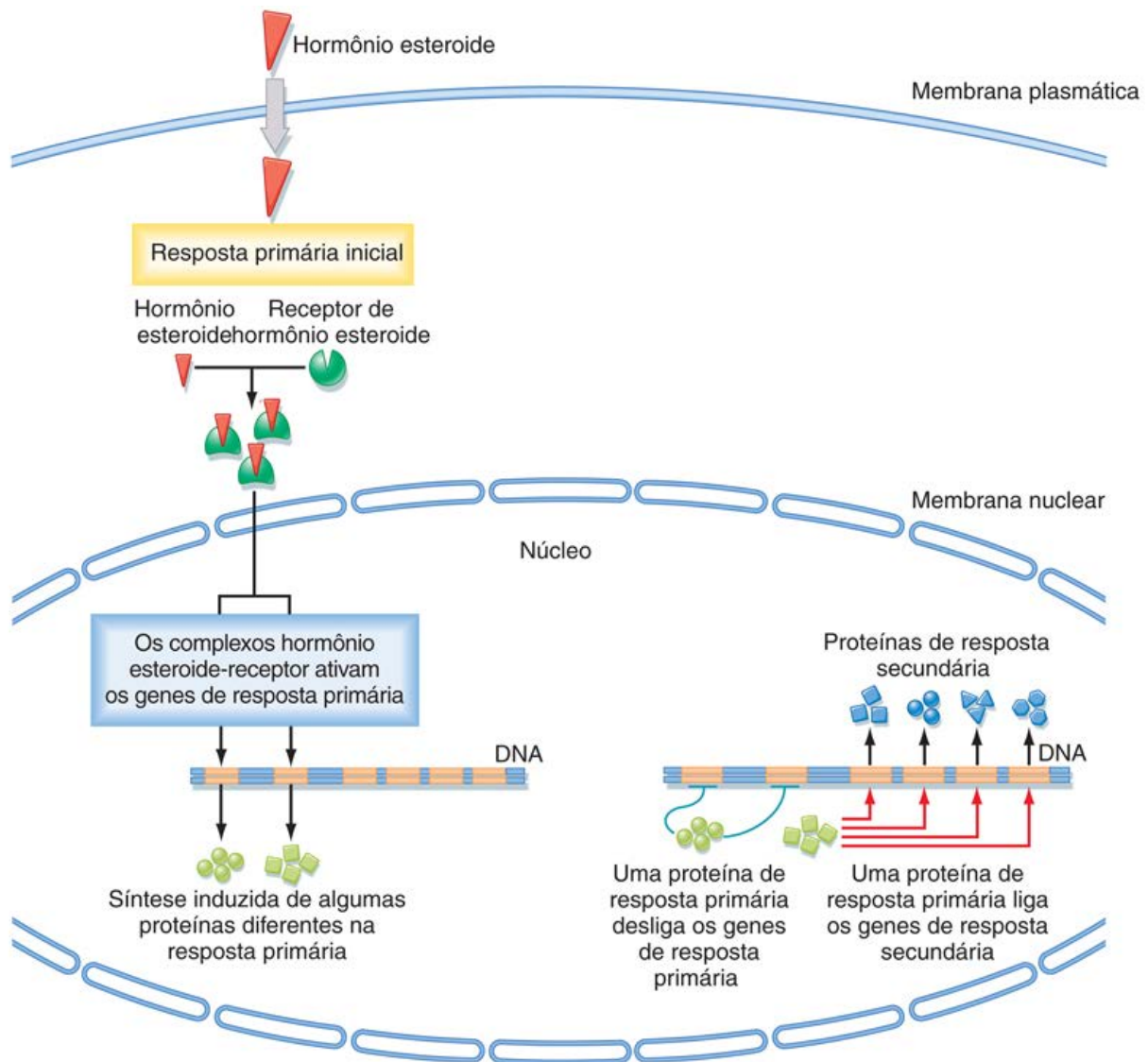


FIG. 3.5 Os Hormônios Esteroides Estimulam a Transcrição dos Genes de Resposta Inicial e dos Genes de Resposta Tardia. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Os canais iônicos dependentes de ligante medeiam a sinalização sináptica direta e rápida entre células eletricamente excitáveis (Fig. 3.4A). Os neurotransmissores se ligam a receptores e abrem ou fecham canais iônicos, alterando, assim, a permeabilidade iônica da membrana plasmática e o potencial de membrana. Veja os exemplos e detalhes adicionais no [Capítulo 6](#).

Os receptores acoplados à proteína G regulam a atividade de outras proteínas, como enzimas e canais iônicos (Fig. 3.4B). No exemplo mostrado na Fig. 3.4B, a interação entre o receptor e a proteína-alvo é mediada por proteínas G heterotrímicas constituídas pelas subunidades α , β e γ . A estimulação de proteínas G por receptores ligados à molécula sinalizadora ativa ou inibe as proteínas-alvo mais adiante que regulam as vias de sinalização, quando a proteína-alvo é uma enzima, ou altera a permeabilidade iônica da membrana, quando a proteína-alvo é um canal iônico.

Os receptores ligados a enzimas funcionam como enzimas ou estão associados e regulam enzimas (Fig. 3.4C). A maioria dos receptores ligados a enzimas são proteínas quinases ou estão associados a proteínas quinases, e a ligação do ligante faz as quinases fosforilarem um subgrupo específico de proteínas em aminoácidos específicos, os quais então ativam ou inibem a atividade da proteína.

Pequenas moléculas hidrofóbicas, incluindo os hormônios esteroides, hormônios da tireoide, retinoides e vitamina D, cujas meias-vidas biológicas são longas (horas a dias) e que se difundem através da membrana plasmática, se ligam a receptores nucleares ou citoplasmáticos que, uma vez acoplados aos seus ligantes, translocam-se para o núcleo (Fig. 3.5). Alguns receptores nucleares, como aqueles que ligam cortisol e aldosterona, estão localizados no citosol e entram no núcleo após se ligarem ao hormônio, enquanto outros receptores, entre os quais o receptor de hormônio da tireoide, estão localizados no núcleo. Em ambos os casos, receptores inativos estão ligados a proteínas inibidoras e a ligação do hormônio resulta na dissociação do complexo inibitório. A ligação do hormônio faz o receptor se ligar a proteínas coativadoras que ativam a transcrição gênica. A ativação de genes específicos geralmente ocorre em duas etapas: uma resposta primária inicial (≈ 30 minutos), que ativa genes que estimulam outros genes a produzirem uma resposta secundária tardia (horas a dias) (Fig. 3.5). Cada hormônio deflagra uma resposta específica que é baseada na expressão celular do receptor cognato, bem como na expressão específica ao tipo celular de proteínas reguladoras de genes que interagem com o receptor ativado para regular a transcrição de um conjunto específico de genes (Cap. 38). Além dos receptores de esteroides que regulam a

expressão gênica, as evidências também sugerem a existência de receptores de membrana e justamembrana de esteroide que seriam mediadores dos efeitos rápidos e não genômicos dos hormônios esteroides.

Algumas proteínas de membrana não se ajustam à definição clássica de receptores, mas atendem a uma função análoga à de receptor, reconhecendo sinais extracelulares e transduzindo estes sinais em um mensageiro secundário intracelular dotado de efeito biológico. Na ativação por um ligante, por exemplo, algumas proteínas de membrana sofrem proteólise intramembrana regulada (RIP), que produz um fragmento peptídico citosólico que entra no núcleo e regula a expressão gênica (Fig. 3.6). Nesta via de sinalização, a ligação de um ligante a um receptor existente na membrana plasmática leva à clivagem de ectodomínios, esta facilitada pelos membros da família da metaloproteinase-disintegrina, e produz um fragmento carboxiterminal que é o substrato da γ -secretase. A γ -secretase induz a RIP e, assim, causa a liberação de um domínio intracelular da proteína que entra no núcleo e regula a transcrição (Fig. 3.6). O exemplo mais característico de RIP é a proteína ligadora do elemento regulador de esterol (SREBP), uma proteína transmembrana expressa na membrana do retículo endoplasmático. Quando os níveis celulares de colesterol estão baixos, a SREBP sofre RIP e o fragmento proteoliticamente clivado é translocado para dentro do núcleo, onde ativa transcricionalmente os genes promotores da biossíntese de colesterol.

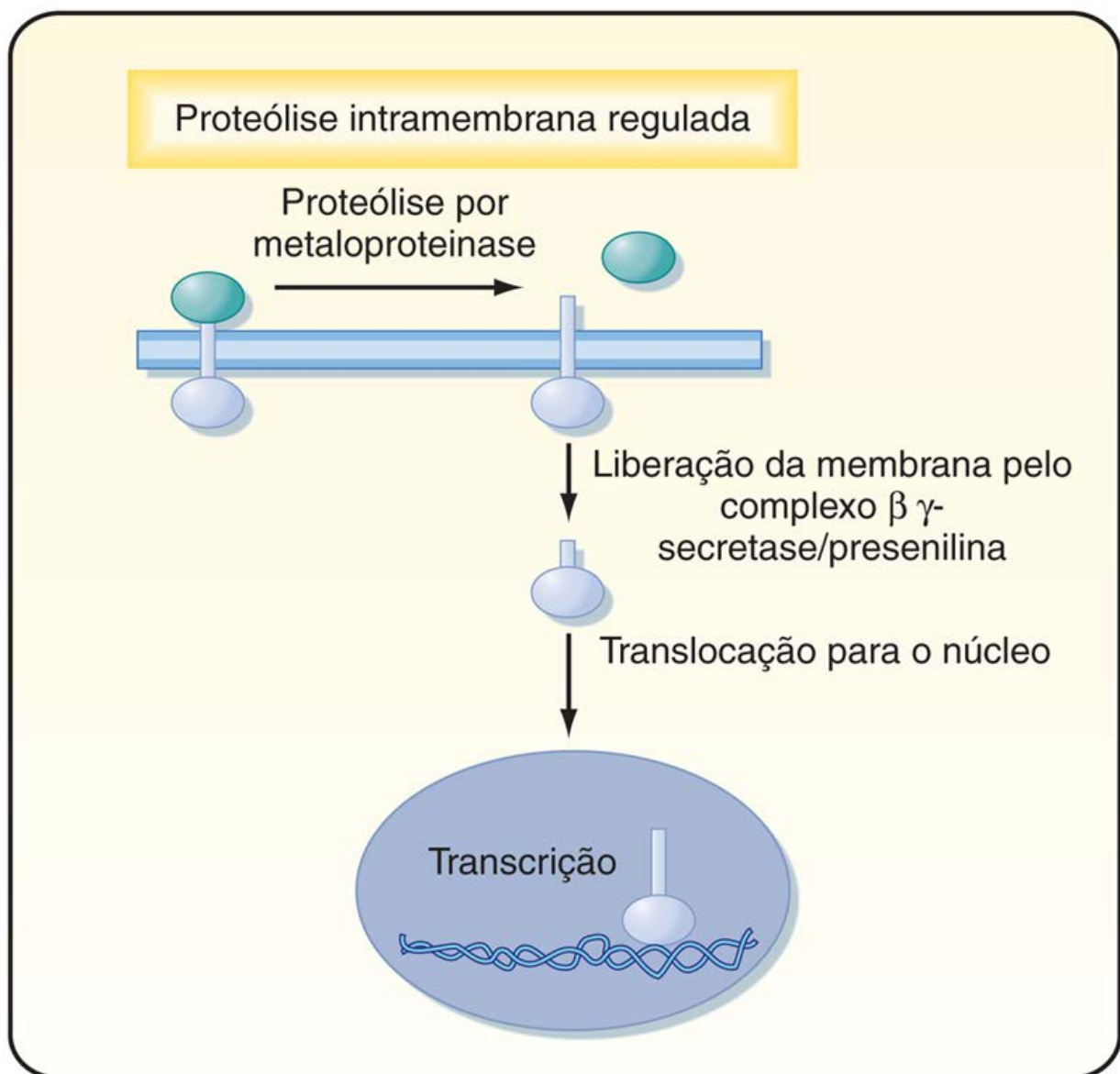


FIG. 3.6 Proteólise Intramembrana Regulada. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Receptores e Vias Transdutoras de Sinal

Quando os hormônios se ligam aos receptores na membrana plasmática, são transmitidos sinais para as proteínas efetoras através das vias intracelulares de sinalização. Quando os hormônios se ligam a receptores nucleares ou citosólicos, transmitem sinais principalmente por meio da regulação da expressão gênica. As vias de sinalização podem amplificar e integrar sinais, mas também podem inibir e dessensibilizar sinais, diminuindo ou terminando a resposta, mesmo que o hormônio continue presente.



Na clínica

A doença de Alzheimer, uma doença cerebral neurodegenerativa progressiva caracterizada pela formação de placas de amiloide, afeta cerca de 44 milhões de pessoas em todo o mundo. Na doença de Alzheimer, a proteólise intramembrana regulada do precursor da proteína β -amiloide (APP) causa o acúmulo da proteína β -amiloide ($A\beta$) e isto leva à formação das placas amiloides que contribuem para a patogênese da doença de Alzheimer. A APP é uma proteína transmembrana de tipo I (i. e., atravessa a membrana somente uma vez). Depois que o ectodomínio é clivado, sua proteólise sequencial por ação da β -secretase e da γ -secretase produz os peptídeos $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, normalmente produzidos ao longo da vida e que se acumulam nos indivíduos com doença de Alzheimer. Mutações missense nas presenilinas, proteínas reguladoras da atividade de protease da γ -secretase, intensificam a produção de $A\beta_{42}$, que é mais hidrofóbica e propensa à agregação em fibrilas de amiloide do que a proteína $A\beta_{40}$, mais abundante.

As moléculas de sinalização intracelular — também chamadas segundos mensageiros (o primeiro mensageiro do sinal é o ligante que se liga ao receptor) — incluem moléculas pequenas como AMPc, GMPc, Ca^{++} e diacilglicerol. As vias de sinalização frequentemente incluem dúzias de pequenas moléculas que formam redes complexas dentro da célula (Fig. 3.7). Algumas proteínas que participam da via de sinalização intracelular transmitem o sinal passando a mensagem diretamente a outra proteína (p. ex., por fosforilação de um alvo ou ligando-se e causando alteração alostérica). Estas proteínas de sinalização intracelular atuam como interruptores moleculares reversíveis: quando um sinal é recebido, essas proteínas mudam da forma inativa para a forma ativa, ou vice-versa, até que outra molécula sinalizadora reverta o processo. Este princípio de reversibilidade é central a numerosas vias de sinalização. Em muitos casos, a ativação é conseguida por meio da reversão da inibição: o receptor de hormônio da tireoide, por exemplo, permanece ligado a uma proteína inibitória na ausência de sinal.

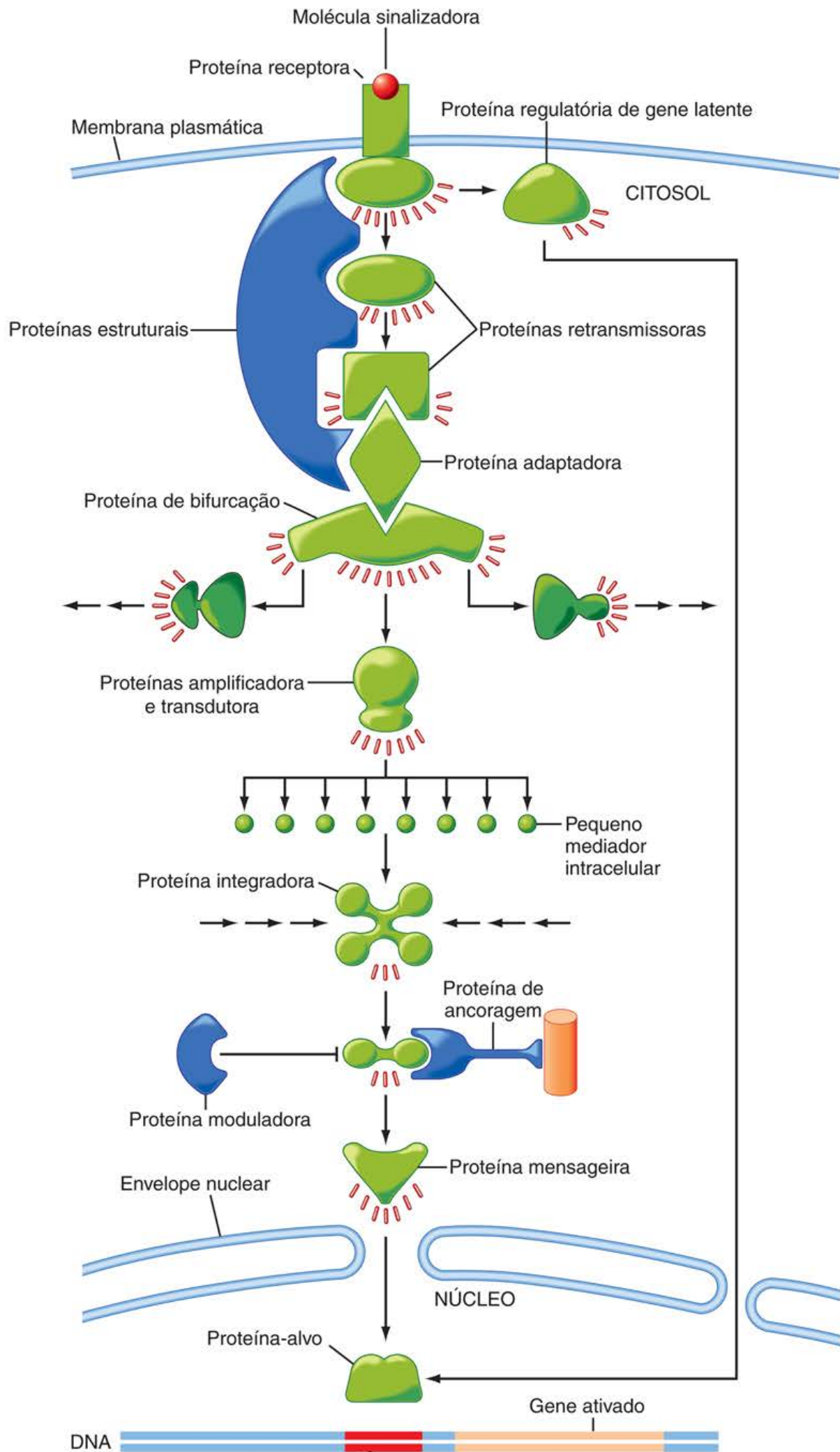


FIG. 3.7 Ilustração do Modo como os Sinais Intracelulares são Amplificados e Integrados. As vias de sinalização frequentemente incluem dúzias de proteínas e pequenas moléculas que formam redes complexas junto à célula. Algumas proteínas sinalizadoras transmitem o sinal passando a mensagem a outra proteína. Muitas proteínas amplificam o sinal produzindo grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais ou ativando um grande número de proteínas sinalizadoras subsequentes. Outras proteínas transportam o sinal de uma região da célula a outra. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Os complexos sinalizadores, compostos por várias proteínas que interagem fisicamente, aumentam a velocidade, a eficiência e a especificidade da sinalização. Muitas proteínas, em geral enzimas ou canais iônicos, transduzem o sinal em uma forma química diferente e, ao mesmo tempo, amplificam o sinal por meio da produção de grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais ou via ativação subsequente de numerosas proteínas sinalizadoras. Exemplificando, a adenilil ciclase, a enzima produtora de AMPc, transduz um sinal (ativação de proteínas G pelo receptor) e o amplifica por meio da geração de grandes quantidades de AMPc. Outros tipos de proteínas sinalizadoras são aquelas que integram vários sinais. Outras proteínas transportam o sinal de uma região da célula para outra: por exemplo, por translocação do citosol para o núcleo.

As células podem se ajustar rapidamente a sinais variáveis e conseguem responder de forma rápida e graduada a concentrações crescentes de hormônio. O efeito de uma molécula sinalizadora pode ter duração curta ou prolongada. As células também ajustam a sensibilidade a um sinal por dessensibilização, em que a exposição prolongada a um hormônio diminui a resposta da célula com o passar do tempo. A dessensibilização é um processo reversível que pode envolver redução do número de receptores expressos na membrana plasmática, inativação de receptores ou alterações nas proteínas sinalizadoras que medeiam o efeito subsequente dos receptores. A dessensibilização homóloga envolve diminuição da resposta somente à molécula sinalizadora que causou essa resposta (p. ex., dependência e tolerância a opiáceo), enquanto a dessensibilização heteróloga ocorre quando um ligante dessensibiliza a resposta a outros ligantes.

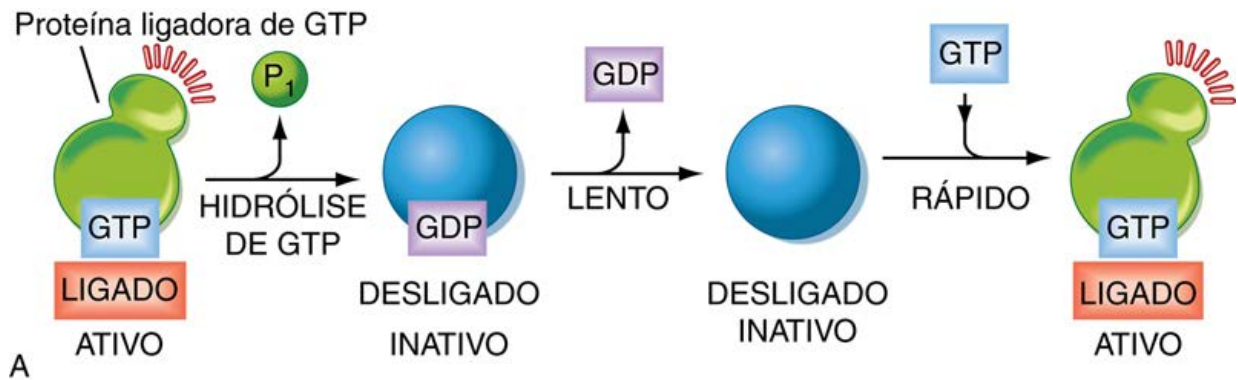
A **Tabela 3.1** resume as quatro classes gerais de receptores e fornece alguns exemplos de vias de transdução de sinal associadas a cada classe de receptor.

Vias de Transdução de Sinal de Canal Iônico Dependente de Ligante

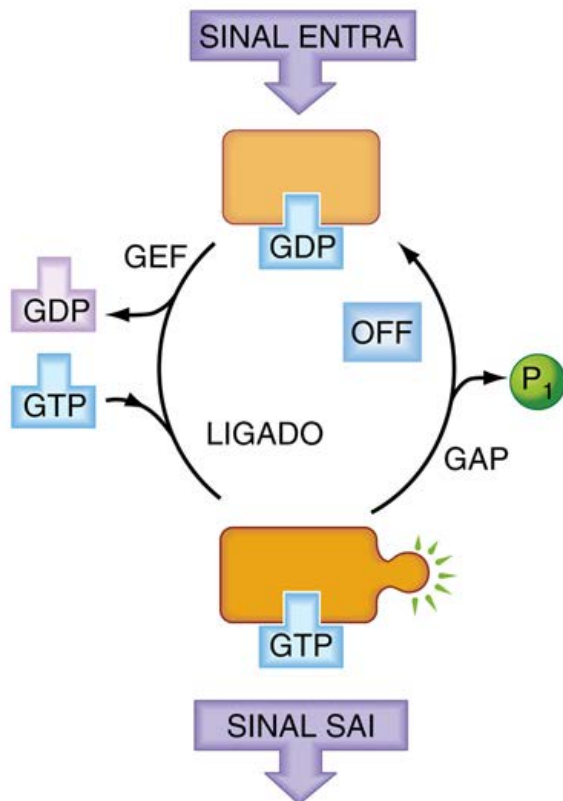
Esta classe de receptores transduz um sinal químico em sinal elétrico e este deflagra uma resposta. Tomemos como exemplo o receptor de rianodina localizado na membrana do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Esse receptor é ativado por Ca^{++} , cafeína, trifosfato de adenosina (ATP) ou metabólitos do ácido araquidônico, e libera Ca^{++} no citosol, facilitando, assim, a contração muscular (**Cap. 12**). Nas sinapses glutamatérgicas em que altos níveis de atividade sináptica prévia tenham levado à despolarização parcial da membrana, a ativação do receptor de N-metil-D-aspartato pelo glutamato estimula o influxo de Ca^{++} , importante para a plasticidade sináptica.

Vias de Transdução de Sinal Acopladas à Proteína G

Existem duas classes de proteínas ligadoras de GTP (i. e., GTPases, assim nomeadas por sua capacidade de hidrolisar GTP em difosfato de guanosina [GDP] e um fosfato inorgânico): proteínas G monoméricas, de baixo peso molecular; e proteínas G heterotriméricas, compostas pelas subunidades α , β e γ . A ligação de GTP é ativadora, enquanto a hidrólise de GTP em GDP inativa as proteínas ligadoras de GTP (**Fig. 3.8A**). Todas as GTPases são controladas por proteínas reguladoras, incluindo as proteínas ativadoras de GTPase, que induzem hidrólise de GTP em GDP inativando a GTPase, os fatores trocadores do nucleotídeo guanina (GEFs), que induzem a GTPase a liberar GDP e este é rapidamente substituído por GTP, ativando, assim, a GTPase (**Fig. 3.8B**).



A



B Sinalização pela proteína ligadora de GTP

FIG. 3.8 Proteínas ligadoras de GTP. A ligação de GTP ativa enquanto a hidrólise do GTP em GDP inativa as proteínas ligadoras de GTP (A). Todas as GTPases são controladas por proteínas regulatórias, incluindo as proteínas ativadoras de GTPase (GAP), que induzem a hidrólise de GTP em GDP, inativando assim a GTPase, e os fatores trocadores do nucleotídeo guanina (GEF), os quais fazem a GTPase liberar GDP que, por sua vez, é rapidamente substituído por GTP com consequente ativação da GTPase (B). (Redesenhado de Kantrowitz ER, Lipscomb WN.

Escherichia coli aspartate transcarbamoylase: the molecular basis for a concerted allosteric transition. Trends Biochem Sci. 1990;15:53-59.)

As proteínas G monoméricas são compostas por uma proteína única de 20 a 40 kDa e podem estar ligadas à membrana devido à adição pós-translacional de lipídeos. As proteínas G monoméricas foram classificadas em cinco famílias (Ras, Rho, Rab, Ran e Arf), exercem papel central em muitas vias de receptores ligados a enzimas, e regulam a expressão gênica, a proliferação, diferenciação e sobrevivência celulares. As GTPases Rho regulam a organização citoesquelética de actina, a progressão do ciclo celular e a expressão gênica. As GTPases Rab regulam o transporte intravesicular e o tráfego de proteínas entre as organelas nas vias secretora e endocítica. As GTPases Ran regulam o transporte nucleocitoplasmático de RNA e proteínas. As GTPases Ras estão envolvidas em muitas vias de sinalização que controlam a divisão, a proliferação e a morte celulares. As GTPases Arf, assim como as GTPases Rab, regulam o transporte vesicular.

As proteínas G heterotrimericas se acoplam a mais de 1.000 receptores distintos e, assim, medeiam a resposta celular a um conjunto incrivelmente diversificado de moléculas de sinalização, entre as quais hormônios, neurotransmissores, peptídeos e odorantes. Assim como as proteínas G monoméricas, elas podem estar ligadas à membrana devido à adição pós-translacional de lipídeos. Os complexos heterotrimericos são constituídos por três subunidades: α , β e γ . Existem 16 subunidades α , cinco subunidades β e 11 subunidades γ , as quais podem ser montadas em centenas de combinações

distintas e, assim, interagir com um número diversificado de receptores e efetores. A montagem de subunidades e a associação com receptores e efetores dependem do tipo celular.

Uma visão geral da ativação da proteína G heterotrimérica é ilustrada na [Figura 3.9](#). Na ausência de ligante, estas proteínas G são inativadas e formam um complexo heterotrimérico no qual o GDP se liga à subunidade α . A ligação de uma subunidade α a um receptor acoplado à proteína G induz uma alteração conformacional na proteína G, resultando em liberação de GDP e subsequente ligação do GTP à subunidade α . A ligação do GTP à subunidade α estimula a dissociação da subunidade α do complexo heterotrimérico e resulta na liberação da subunidade α do dímero $\beta\gamma$, cada um dos quais capaz de interagir e regular efetores subsequentes, como a adenilil ciclase e as fosfolipases ([Fig. 3.9](#)). A ativação de efetores subsequentes pela subunidade α e pelo dímero $\beta\gamma$ termina quando a subunidade α hidrolisa o GTP ligado ao GDP e ao fosfato inorgânico (P_i). A subunidade α ligada ao GDP se associa ao dímero $\beta\gamma$ e encerra a ativação dos efetores.

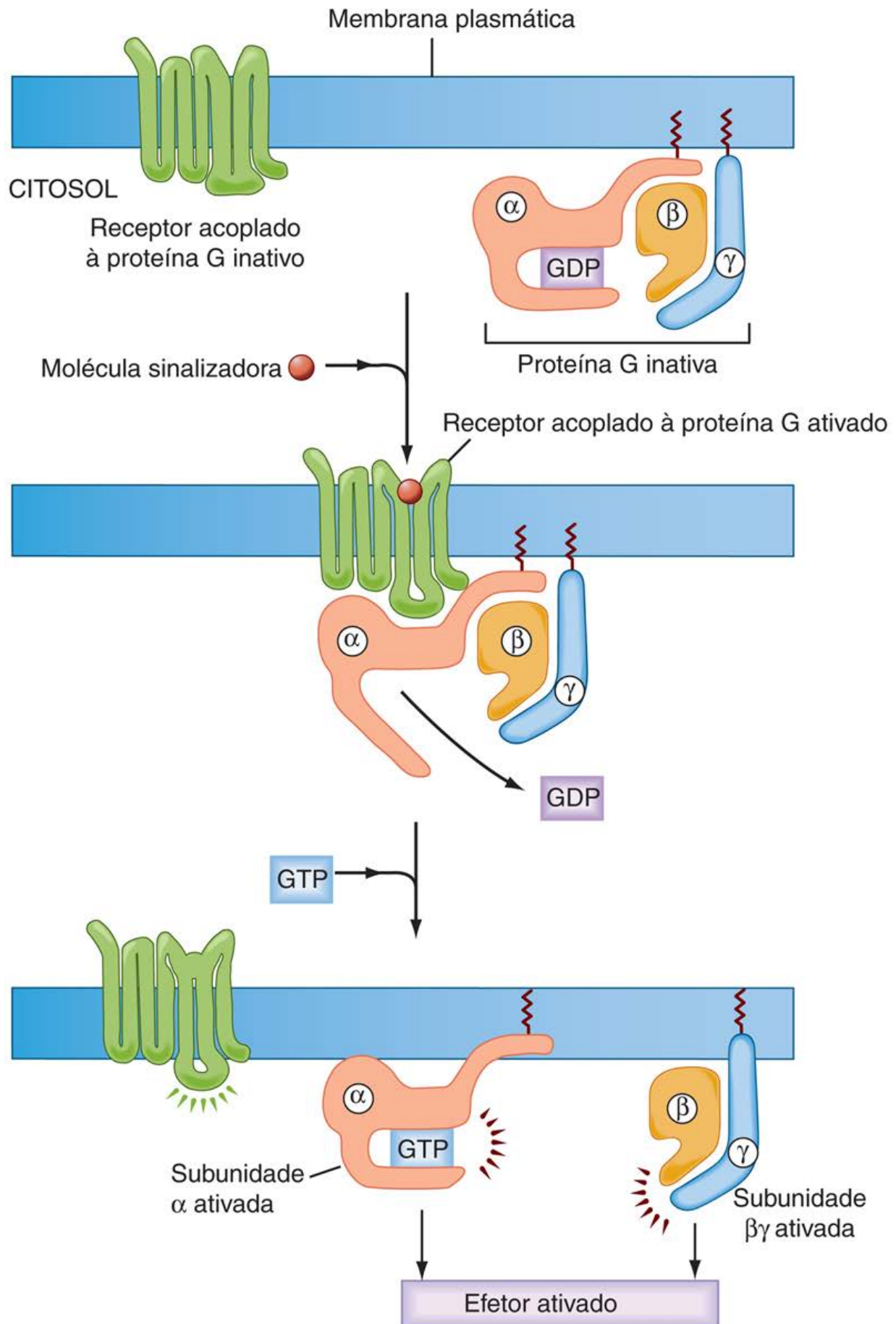


FIG. 3.9 Ativação de Receptor Acoplado à Proteína G e Ativação de Efetor. Na ausência de ligante, as proteínas G heterotriméricas estão no estado inativo porque o GDP permanece ligado à subunidade α . A ligação de uma molécula sinalizadora a um inativo receptor acoplado à proteína G induz uma alteração conformacional na proteína G que promove a liberação de GDP e a ligação subsequente do GTP à subunidade α . A ligação do GTP à subunidade α estimula a dissociação desta subunidade do complexo heterotrimérico e resulta em liberação da subunidade α do dímero $\beta\gamma$, cada um dos quais podendo interagir e regular os efetores subsequentes. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

Outra forma de atenuar ou terminar a sinalização via proteína G envolve a dessensibilização e remoção endocítica de receptores da membrana plasmática. A ligação do hormônio a um receptor acoplado à proteína G aumenta a capacidade das quinases de fosforilarem o domínio intracelular dos receptores acoplados à proteína G, o qual recruta as chamadas proteínas β -arrestinas para se ligarem ao receptor. As β -arrestinas inativam o receptor e promovem a sua remoção endocítica da membrana plasmática. A inativação dos receptores acoplados à proteína G pelo mecanismo quinase/ β -arrestina e endocitose de receptores é um importante mecanismo pelo qual as células modulam negativamente (dessensibilizam) uma resposta durante a exposição prolongada a níveis elevados de hormônio. Um dos principais benefícios dos β -bloqueadores, quando administrados para a insuficiência cardíaca congestiva, é a reversão da dessensibilização crônica e a recuperação da responsividade adrenérgica.

As subunidades α da proteína G ativada se acoplam a uma variedade de proteínas efetoras, entre as quais a adenilil ciclase, as fosfodiesterases e as fosfolipases (A_2 , C e D). Um efetor subsequente das proteínas G heterotriméricas bastante comum é a adenilil ciclase, que facilita a conversão de ATP em AMPc (Fig. 3.10). Quando uma molécula sinalizadora se liga a um receptor acoplado à proteína G composta por uma subunidade α da classe α_s , a adenilil ciclase é ativada, o que leva ao aumento dos níveis de AMPc e, como resultado, à ativação da proteína quinase A (PKA). Ao fosforilar resíduos específicos de serina e treonina em proteínas efetoras subsequentes, a PKA regula a atividade proteica. Em contraste, quando um ligante se liga a um receptor que interage com uma proteína G composta por uma subunidade α da classe α_i , a adenilil ciclase é inibida. Isto leva a quedas dos níveis de AMPc e, em consequência, à diminuição da atividade da PKA.

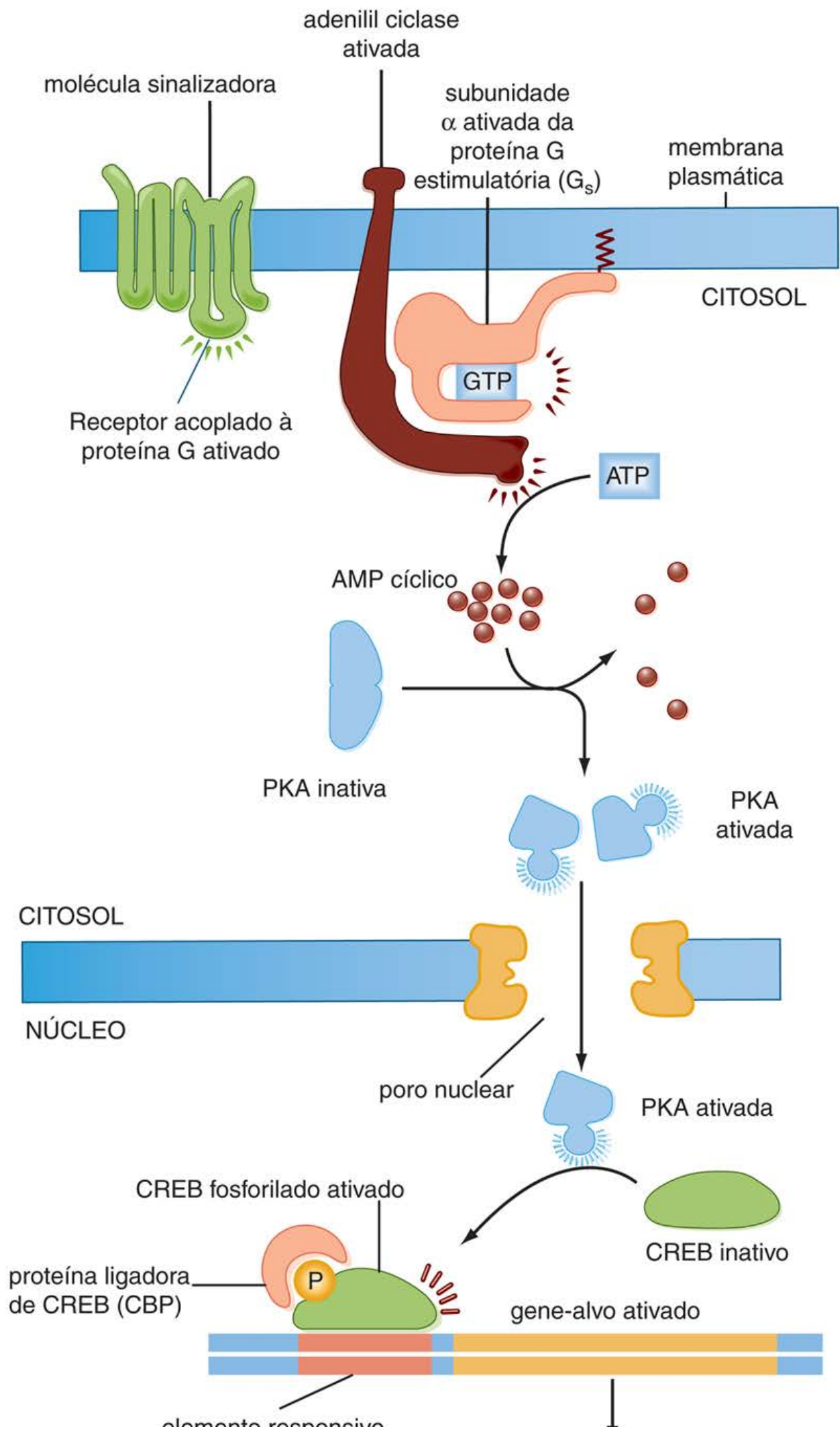


FIG. 3.10 Estimulação pelo Receptor Acoplado à Proteína G da Adenilil Ciclase, AMPc e Proteína Quinase A. A ligação de uma molécula sinalizadora a um receptor acoplado à proteína G medeia a estimulação por Gs da adenilil ciclase, que aumenta o AMPc citosólico e este, por sua vez, ativa a proteína quinase A (PKA). A PKA ativada fosforila algumas proteínas-alvo para deflagrar muitos efeitos. A PKA também entra no núcleo, onde fosforila o CREB (proteína ligadora do elemento de resposta ao monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]). O CREB fosforilado recruta o coativador CBP, que estimula a transcrição gênica. (Redesenhado de Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

Algumas proteínas efetoras, como os canais iônicos regulados por comportas, também são reguladas diretamente pelo AMPc. O AMPc é degradado a AMP pelas fosfodiesterases de AMPc, que são inibidas pela cafeína e outras metilxantinas. Assim, ao interferir com um sinal constitutivo de “desligar”, a cafeína pode prolongar uma resposta celular mediada pelo AMPc e pela PKA. Por serem dirigidos a proteínas existentes, estes efeitos podem ser extremamente rápidos (p. ex., resposta da adrenalina). Em adição à sinalização citoplasmática, a subunidade catalítica da PKA pode entrar no núcleo celular e fosforilar e ativar o fator de transcrição conhecido como proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (CREB) (Fig. 3.10). A proteína fosfo-CREB aumenta a transcrição de muitos genes que, por sua vez, podem produzir um conjunto distinto de respostas com uma cinética significativamente mais lenta. Deste modo, o AMPc produz muitos efeitos celulares, inclusive efeitos diretos e indiretos mediados pela PKA.



Na clínica

A toxina do cólera, secretada pelo *Vibrio cholera*, catalisa a ribosilação de ADP da subunidade α_s da proteína G, a qual inibe a atividade de GTPase de α_s . Assim, a α_s permanece no estado ativado, ligada ao GTP, o que causa a ativação da adenilil ciclase e o aumento dos níveis de AMPc/PKA. No intestino, níveis altos de PKA aumentam a secreção de cloreto mediada pelo regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), com consequente diarreia secretória e perda extensiva de líquidos características da cólera. A *Bordetella pertussis*, a bactéria causadora de coqueluche, secreta a toxina pertússica, cujo ADP ribosila a subunidade α_i . Neste caso, a ribosilação inativa α_i , diminuindo a inibição da adenilil ciclase e, assim, levando também a níveis aumentados de AMPc/PKA.

As proteínas G heterotriméricas também regulam a fototransdução. Nos bastonetes do olho, a absorção da luz pela rodopsina ativa a proteína G transducina que, via subunidade α_t , ativa a fosfodiesterase de GMPc. A ativação desta fosfodiesterase diminui a concentração de GMPc e, deste modo, fecha um canal catiônico ativado por GMPc. A alteração da atividade do canal de cátion modifica a voltagem da membrana. A extraordinária sensibilidade dos bastonetes à luz — os bastonetes conseguem detectar um único fóton luminoso — é devida à abundância de rodopsina nestas células e à amplificação do sinal (fóton) pela via de sinalização da proteína G/fosfodiesterase de GMPc/canal sensível ao GMPc (Cap. 8).

As proteínas G heterotriméricas também regulam as fosfolipases, uma família de enzimas que modulam diversas vias sinalizadoras. Os ligantes que ativam os receptores acoplados à subunidade α_q estimulam a fosfolipase C, uma enzima que converte fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato em inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol. O IP3 é um segundo mensageiro que se difunde para o retículo endoplasmático, onde ativa um canal de Ca^{++} ativado por ligante para liberar Ca^{++} no citosol enquanto o diacilglicerol ativa a proteína quinase C, que fosforila proteínas efetoras. Conforme já observado, o Ca^{++} e a proteína quinase C influenciam as proteínas efetoras, bem como outras vias sinalizadoras, a deflagrarem respostas.

A ligação do ligante aos receptores acoplados à proteína G também pode ativar a fosfolipase A_2 , uma enzima que libera ácido araquidônico a partir dos fosfolípídeos da membrana. O ácido araquidônico, que também pode ser liberado a partir do diacilglicerol através de uma via indireta, pode ser liberado das células e, assim, regular as células adjacentes ou estimular a inflamação. Ele pode ainda ficar retido junto às células, onde é incorporado à membrana plasmática ou metabolizado no citosol para formar mensageiros secundários intracelulares que afetam a atividade de enzimas e canais iônicos. Em uma via, as ciclo-oxigenases citosólicas facilitam o metabolismo do ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. As prostaglandinas medeiam a agregação plaquetária, causam constrição das vias aéreas e induzem inflamação. Os tromboxanos também induzem agregação plaquetária e constrição de vasos sanguíneos, enquanto a prostaciclina inibe a agregação de plaquetas e causa dilatação dos vasos sanguíneos. Em uma segunda via de metabolismo do ácido araquidônico, a enzima 5-lipoxigenase inicia a conversão do ácido araquidônico em leucotrienos, que participam das respostas alérgicas e inflamatórias, incluindo aquelas que causam asma, artrite reumatoide e enteropatia inflamatória. A terceira via de metabolismo do ácido araquidônico é iniciada pela epoxigenase, uma enzima que facilita a geração de ácido hidroieicosatetraenoico (HETE) e ácido cis-epoxieicosatrienoico (cis-EET). HETE e cis-EET, bem como seus metabólitos, aumentam a liberação de Ca^{++} a partir do retículo endoplasmático, estimulam a proliferação celular e regulam a resposta inflamatória.

O Ca^{++} também é um mensageiro intracelular que deflagra efeitos celulares via proteínas ligadoras de Ca^{++} , mais notavelmente a calmodulina (CaM). Quando o Ca^{++} se liga à CaM, sua conformação é alterada e a modificação estrutural que ocorre na CaM lhe permite se ligar e regular outras proteínas sinalizadoras, incluindo a fosfodiesterase de AMPc, uma enzima que degrada AMPc em AMP, uma molécula inativa e incapaz de ativar a PKA. Por meio da ligação a quinases dependentes da CaM, a CaM também fosforila resíduos específicos de serina e treonina em muitas proteínas, entre as quais a quinase da cadeia leve da miosina, que facilita a contração do músculo liso (Cap. 14).

As Proteínas Fosfatases e Fosfodiesterases Cancelam a Ativação das Quinases de Nucleotídeo Cíclico

Existem duas maneiras de terminar um sinal iniciado pelo AMPc e pelo GMPc: a intensificação da degradação destes nucleotídeos cíclicos pelas fosfodiesterases e a defosforilação dos efetores pelas proteínas fosfatases. As fosfodiesterases facilitam a quebra de AMPc e GMPc em AMP e GMP, respectivamente, e são ativadas pela ativação pelo ligante dos receptores acoplados à proteína G. As fosfatases defosforilam as proteínas efetoras que foram fosforiladas por quinases como a PKA. O equilíbrio entre a fosforilação mediada por quinase e a defosforilação mediada por fosfatase permite a regulação rápida e extraordinária do estado fosforilado e, assim, da atividade das proteínas sinalizadoras.

Vias de Transdução de Sinal de Receptores Ligados a Enzimas

Há várias classes de receptores com atividade enzimática ou intimamente associados a proteínas dotadas de atividade enzimática. Quatro destas classes são discutidas a seguir, incluindo os receptores que medeiam as respostas celulares ao peptídeo natriurético atrial (ANP) e ao óxido nítrico (receptores guanilil ciclase); ao fator transformador do crescimento- β (TGF- β ; receptores treonina/serina quinase); ao EGF, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e insulina (receptores tirosina quinase); e às interleucinas (receptores associados à tirosina quinase).



Na clínica

Existem duas isoformas de ciclo-oxigenase: COX-1 e COX-2. Uma vez ativada na célula endotelial, a COX-1 facilita a produção de prostaciclina, que podem inibir os coágulos sanguíneos (trombina). Em células musculares lisas vasculares e plaquetas, a COX-1 facilita a produção de tromboxano A_2 , que é pró-trombótico. Assim, a saúde cardiovascular depende em parte do equilíbrio entre prostacilinas e tromboxano A_2 , que são gerados por diferentes tipos celulares. Doses baixas de ácido acetilsalicílico, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), diminuem a produção de tromboxano A_2 pelas plaquetas provocando pouco efeito colateral sobre a produção de prostaciclina endotelial. Desta forma, a aspirina em dose baixa é antitrombótica (i. e., minimiza os coágulos sanguíneos). A COX-2 é ativada por estímulos inflamatórios. Portanto, a capacidade dos AINEs (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, indometacina) de suprimir a resposta inflamatória é devida à inibição da COX-2. Ambas, COX-1 e COX-2, facilitam a produção de prostanoídes que protegem o estômago. Várias evidências sugerem que ambas, COX-1 e COX-2, devem ser inibidas para deflagrar dano ao trato gastrointestinal. Em consequência, os efeitos negativos dos AINEs sobre a mucosa gástrica (p. ex., incidência aumentada de sangramento gastrointestinal) são mais provavelmente decorrentes da inibição de COX-1 e COX-2 por estes inibidores não seletivos de COX.

Os inibidores seletivos de COX-2 (p. ex., celecoxibe, rofecoxibe) são bastante efetivos em inibir seletivamente a COX-2, sendo usados extensivamente para minimizar a resposta inflamatória. Considerando-se que os inibidores de COX-2 não produzem os efeitos negativos deflagrados pelos AINEs no trato gastrointestinal, seu uso aumentou drasticamente. Entretanto, em 2005, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) anunciou que os inibidores seletivos de COX-2, bem como os AINEs não seletivos, aumentam o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos, e passou a exigir que os AINEs seletivos ou não para COX-2 exibissem um rótulo de aviso na embalagem do produto destacando o potencial de risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos e de acidente vascular encefálico. Por último, embora numerosas evidências tenham sugerido que os inibidores seletivos de COX-2 não causam sangramento gastrointestinal, em 2005, a FDA também exigiu que a indústria farmacêutica incluísse no rótulo de aviso dos fármacos seletivos para COX-2 um alerta sobre o potencial de risco aumentado de sangramento gastrointestinal. Em 2015, a FDA reforçou os alertas de que ambos os AINEs, seletivos e não seletivos para COX-2, aumentam o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos.^b

^b Veja U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Strengthens Warning That Non-aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Can Cause Heart Attacks or Strokes. <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>>; 2015. Acessado em 25/07/2016.

O ANP se liga ao domínio extracelular do receptor guanilil ciclase da membrana plasmática e induz uma alteração conformacional que leva à dimerização do receptor e ativação da guanilil ciclase. A guanilil ciclase ativada metaboliza GTP em GMPc, que, por sua vez, ativa a proteína quinase dependente do GMPc e esta fosforila proteínas especificamente nos resíduos de serina e treonina. Nos rins, o ANP inibe a reabsorção de sódio e água pelo ducto coletor (Cap. 35).

O óxido nítrico ativa um receptor guanilil ciclase solúvel que converte GTP em GMPc. O GMPc relaxa o músculo liso. Por aumentar as concentrações sanguíneas de óxido nítrico, que eleva o GMPc e assim relaxa o músculo liso nas artérias coronárias, a nitroglicerina é usada há muito tempo no tratamento da angina pectoris (i. e., dor torácica causada pelo fluxo sanguíneo inadequado para o miocárdio; Cap. 17).



Ao nível celular

As GTPases Ras, que são proteínas G monoméricas, estão envolvidas em muitas vias de sinalização que controlam a divisão, proliferação e morte celulares. Muitas mutações nas proteínas que integram a via de sinalização Ras são oncogênicas (causadoras de câncer) ou inativam supressores tumorais. As mutações nos genes Ras que inibem a atividade da GTPase, bem como a superexpressão de proteínas Ras como resultado da ativação transcricional, levam a uma proliferação celular contínua, uma das principais etapas no desenvolvimento de câncer em muitos órgãos, como o pâncreas, cólon e pulmões. Além disso, as mutações e a superexpressão de GEFs, que facilitam a troca de GTP por GDP, e as proteínas ativadoras da GTPase, que aceleram a hidrólise de GTP, também podem ser oncogênicas (Fig. 3.8B).

Receptores Treonina/Serina Quinase

O receptor de TGF- β é uma treonina/serina quinase que contém duas subunidades. A ligação do TGF- β à subunidade do tipo II induz sua fosforilação em subunidade do tipo I em resíduos específicos de serina e treonina, a qual então fosforila outras proteínas efetoras subsequentes em resíduos de serina e treonina, deflagrando, assim, respostas celulares que incluem crescimento, diferenciação e apoptose celulares.

Receptores Tirosina Quinase

Existem duas classes de receptores tirosina quinase. Os receptores do fator de crescimento de nervo (NGF) são os exemplos típicos de uma dessas classes. A ligação do ligante a dois receptores do NGF facilita sua dimerização e, assim, permite que o domínio citoplasmático da tirosina quinase de cada monômero seja fosforilado e ative outro monômero. Depois que o monômero é ativado, os domínios citoplasmáticos podem recrutar GEFs, como a proteína ligada ao receptor de fator de crescimento-2, para a membrana plasmática, os quais então ativam as quinases Ras e quinases subsequentes reguladoras de programas de transcrição gênica importantes para a sobrevivência e proliferação celulares.

A ativação do receptor de insulina (que é tetramérico e composto por duas subunidades α e duas β) pela insulina é um exemplo de outro tipo de receptor tirosina quinase. A ligação da insulina às subunidades α produz uma alteração conformacional que facilita a interação entre os dois pares α e β . A ligação da insulina ao seu receptor causa autofosforilação de resíduos de tirosina nos domínios catalíticos das subunidades β e o receptor ativado, então, fosforila as proteínas citoplasmáticas para iniciar seus efeitos celulares, incluindo a estimulação da absorção de glicose a partir do sangue no músculo esquelético e no tecido adiposo.

Receptores Associados à Tirosina Quinase

Os receptores associados à tirosina quinase não têm atividade intrínseca de quinase, mas estão associados a proteínas dotadas de atividade de tirosina quinase, entre as quais as tirosinas quinases da família Src e da família Janus. Os receptores desta classe se ligam a várias citocinas, incluindo a interleucina-6, uma citocina pró-inflamatória necessária à resistência contra infecções bacterianas, e a eritropoetina, que estimula a produção de hemácias. As subunidades do receptor associado à tirosina quinase são montadas em homodímeros ($\alpha\alpha$), heterodímeros ($\alpha\beta$) ou heterotrímeros ($\alpha\beta\gamma$) no momento da ligação com o ligante. A montagem das subunidades intensifica a ligação de tirosinas quinases e isto induz a atividade de quinase, fosforilando, assim, resíduos de tirosina nas quinases, bem como no receptor. A maioria dos fatores de crescimento polipeptídicos se liga a receptores associados à tirosina quinase.

Regulação da Expressão Gênica por Vias de Transdução de Sinal

Os esteroides e hormônios da tireoide, o AMPc e o receptor tirosina quinase são fatores de transcrição que regulam a expressão gênica e assim participam das vias de transdução de sinal. Esta seção discute a regulação da expressão gênica por esteroides e hormônios tireoidianos, AMPc e receptor tirosina quinase.

Vias de Transdução de Sinal de Receptor Nuclear

A família de receptores nucleares inclui mais de 30 genes e foi dividida em duas subfamílias com base na sua estrutura e mecanismo de ação: (1) receptores de hormônio esteroide; e (2) receptores ligadores de ácido retinoico, hormônio da

tireoide (iodotironinas) e vitamina D. Quando os ligantes se ligam a estes receptores, o complexo ligante-receptor ativa fatores de transcrição que se ligam ao DNA e regulam a expressão gênica (Figs. 3.2B, 3.5 e 3.7).

A localização dos receptores nucleares varia. Os receptores de glicocorticoide e mineralocorticoide estão localizados no citoplasma, onde interagem com as chaperonas (i. e., proteínas de choque térmico; Fig. 3.2B). A ligação do hormônio a estes receptores resulta em uma alteração conformacional que faz as chaperonas se dissociarem do receptor, revelando, assim, um motif de localização nuclear que facilita a translocação do complexo receptor-hormônio ao núcleo. Os receptores de estrógeno e progesterona estão localizados primariamente no núcleo, enquanto os receptores de hormônio da tireoide e ácido retinoico estão localizados no núcleo e ligados ao DNA.

Ao serem ativados pela ligação de um hormônio, os receptores nucleares se ligam a sequências de DNA específicas nas regiões regulatórias de genes responsivos chamadas de elementos de resposta a hormônio. A ligação do complexo ligante-receptor ao DNA produz uma alteração conformacional no DNA que inicia a transcrição. Os receptores nucleares também regulam a expressão gênica atuando como repressores transcricionais. Exemplificando, os glicocorticoides inibem a proteína ativadora da transcrição-1 (AP-1) e o fator nuclear κ B, que estimula a expressão dos genes causadores de inflamação. Através deste mecanismo, os glicocorticoides minimizam a inflamação.

As Vias de Transdução de Sinal de Superfície Celular Controlam a Expressão Gênica

Conforme observado, o AMPc é um segundo mensageiro importante. Além de sua importância na ativação da PKA, que fosforila resíduos específicos de serina e treonina nas proteínas, o AMPc estimula a transcrição de muitos genes, incluindo aqueles que codificam hormônios, entre os quais somatostatina, glucagon e polipeptídeo vasoativo intestinal (Fig. 3.10). Muitos genes ativados pelo AMPc têm um elemento de resposta ao AMPc (CRE) em seu DNA. As elevações de AMPc estimulam a PKA, que, além de atuar no citoplasma, também pode se translocar para o núcleo, onde fosforila o CREB e assim aumenta sua afinidade pela proteína ligadora de CREB (CBP). O complexo CREB-CBP ativa a transcrição. A resposta é terminada quando a PKA fosforila uma fosfatase que defosforila o CREB (Fig. 3.10).

Numerosos fatores de crescimento, entre os quais EGF, PDGF, NGF e insulina, se ligam e ativam receptores ligados a enzimas dotados de atividade de tirosina quinase. A ativação de tirosinas quinases inicia uma cascata de eventos que aumenta a atividade da pequena proteína Ras ligadora de GTP, que, em uma série de etapas e proteínas intermediárias, fosforila a proteína quinase ativada por mitógeno. Esta então se transloca para o núcleo e estimula a transcrição dos genes que estimulam o crescimento celular.

Os receptores associados à tirosina quinase, conforme já notado, são ativados por uma variedade de hormônios, como as citocinas, o hormônio do crescimento e o interferon. Embora estes receptores não tenham atividade de tirosina quinase, estão associados à família de proteínas Janus, que exibem atividade de tirosina quinase. Uma vez ativados, os receptores de hormônios associados à tirosina quinase ativam a proteína da família Janus que, então, fosforila fatores de transcrição latentes chamados de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Quando fosforilados nos resíduos de tirosina, os STATs dimerizam e entram no núcleo, onde regulam a transcrição.

Pontos-Chave

1. A função celular é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos, incluindo hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que servem de mensageiros químicos e promovem a comunicação célula-célula. Os sinais químicos e físicos interagem com receptores localizados na membrana plasmática, citoplasma e núcleo. A interação destes sinais com os receptores inicia uma cascata de eventos que medeia a resposta a cada estímulo. Estas vias garantem que a resposta celular aos sinais externos seja específica, amplificada, estreitamente regulada e coordenada.
2. Existem duas classes de proteínas ligadoras de GTP: proteínas G monoméricas e proteínas G heterotriméricas, compostas por subunidades α , β e γ . As proteínas G monoméricas regulam a organização do citoesqueleto de actina, a progressão do ciclo celular, o transporte vesicular intracelular e a expressão gênica. As proteínas G heterotriméricas regulam os canais iônicos, a adenilil ciclase e a via de sinalização do AMPc-PKA, fosfodiesterases (que também regulam vias de sinalização de AMPc e GMPc), e fosfolipases, as quais regulam a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos.
3. Existem quatro subtipos de receptores ligados a enzima que medeiam a resposta celular a uma ampla variedade de sinais, incluindo ANP, óxido nítrico, TGF- β , PDGF, insulina e interleucinas.
4. Existem dois tipos de receptores nucleares: (1) um tipo que, na ausência de ligante, está localizado no citoplasma e, quando ligado ao ligante, transloca-se para o núcleo; e (2) outro tipo que reside de modo permanente no núcleo. Ambas as classes de receptores regulam a transcrição gênica.

Leituras Adicionais

Artigos de Periódicos

- Cheung E, Kraus WL. Genomic analyses of hormone signaling and gene regulation. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:191–218.
- Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:247–272.
- Levin ER. Extranuclear steroid receptors are essential for steroid hormone actions. *Annu Rev Med.* 2015;66:271–280.
- Riccardi D, Kemp P. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:271–297.
- Wu H. Higher-order assemblies in a new paradigm of signal transduction. *Cell.* 2013;153:287–292.
- Capítulos de Livros**
- Cantley L. Signal transduction. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016: [Chapter 3].
- Caplan MJ. Functional organization of the cell. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016: [Chapter 2].
- Heald R. Cell signaling. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, eds. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2015: [Chapter 15].
- Igarashi P. Regulation of gene expression. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016: [Chapter 4].

^a O receptor de acetilcolina presente no músculo esquelético é denominado nicotínico porque a nicotina pode mimetizar esta ação do neurotransmissor. Em contraste, o receptor de acetilcolina no miocárdio é denominado muscarínico porque este efeito é mimetizado pela muscarina, um alcaloide derivado do cogumelo *Amanita muscaria*.

SEÇÃO 2

O Sistema Nervoso

Eric J. Lang

Kalman Rubinson

Capítulo 4: O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas

Capítulo 5: Geração e Condução de Potenciais de Ação

Capítulo 6: Transmissão Sináptica

Capítulo 7: O Sistema Somatossensorial

Capítulo 8: Os Sentidos Especiais

Capítulo 9: Organização da Função Motora

Capítulo 10: Funções Integrativas do Sistema Nervoso

Capítulo 11: O Sistema Nervoso Autônomo e Seu Controle Central

O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais são os principais tipos de células do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico?
2. Quais são os principais componentes de um neurônio, e quais são suas funções?
3. Quais são as funções dos principais tipos de células gliais?
4. Quais são as principais divisões do sistema nervoso central?
5. Como e onde é formado o líquido cefalorraquidiano? Como circula e sai do sistema ventricular?
6. De que forma o transporte axonal está relacionado com a resposta do axônio à transecção?

O sistema nervoso consiste em uma rede de comunicações e de controle que permite a um organismo interagir de forma rápida e adaptativa com seu ambiente, que, por sua vez, inclui tanto o ambiente externo (o mundo existente fora do corpo) como o ambiente interno (os componentes e as cavidades do corpo). Para exercer a sua função, o sistema nervoso capta informação sensorial oriunda de várias fontes, usando para isto sensores especializados (receptores), integra esta informação às informações obtidas previamente e armazenadas na forma de memórias, bem como às metas e instintos intrínsecos ao organismo, os quais foram embutidos em seu sistema nervoso ao longo da evolução, e também decide sobre um curso de ação, para então emitir comandos para os órgãos efetores (músculos e glândulas) executarem a resposta comportamental escolhida.

Aliás, quase todas as respostas comportamentais requerem a coordenação de muitas partes do corpo. Exemplificando, até mesmo um simples movimento de alcançar executado com o braço pode requerer a coativação de músculos axiais e, possivelmente, de músculos localizados no membro inferior para manter a postura e o equilíbrio que, por si só, podem ser monitorados por até três sistemas sensoriais diferentes (visual, vestibular e proprioceptivo), cujas informações devem ser integradas. Além disso, os movimentos podem alterar o meio interno e, assim, podem requerer alterações compensatórias nas frequências cardíaca e respiratória, nos diâmetros dos vasos sanguíneos e em outros processos internos. Todas estas variáveis são monitoradas e controladas por vários subsistemas especializados do sistema nervoso, todos os quais devendo trabalhar em conjunto para que o organismo execute movimentos e, de modo mais geral, sobreviva. Os próximos capítulos descreverão cada um destes importantes subsistemas. Contudo, é preciso lembrar que, na realidade, suas atividades são integradas de modo a gerar um comportamento normal.

A princípio, é útil dividir o sistema nervoso em partes central e periférica. O sistema nervoso central (SNC) consiste no encéfalo e na medula espinal. O sistema nervoso periférico (SNP) consiste em nervos e gânglios (pequenos grupos de neurônios) que inervam todas as partes do corpo e fornecem uma interface entre o ambiente e o SNC. A transição entre o SNC e o SNP ocorre nas radículas dorsais e ventrais, perto do local onde emergem da medula espinal, e nas fibras dos nervos cranianos, perto de onde surgem vindas do encéfalo.

Componentes Celulares do Sistema Nervoso

O sistema nervoso é formado por células, tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Os principais tipos celulares são neurônios (células nervosas) e glia (neuroglia = “cola de nervo”). Em sua forma mais geral, a função de um neurônio pode ser definida como de geração de sinais (a serem enviados para outros neurônios ou células efetoras [p. ex., células musculares]) com base na integração de suas próprias propriedades elétricas aos sinais eletroquímicos oriundos de outros neurônios. Os pontos onde ocorre a comunicação específica neurônio-neurônio são conhecidos como sinapses, e o processo de transmissão sináptica é decisivo para a função neuronal (Cap. 6). A neuroglia, ou apenas glia, é tradicionalmente caracterizada como células de suporte que sustentam os neurônios tanto no nível metabólico como no nível físico, isolam os neurônios individuais uns dos outros, e ajudam a manter o meio interno do sistema nervoso. Entretanto, hoje é sabido que a neuroglia também tem papéis importantes na modelagem do fluxo de atividade ao longo do sistema nervoso.

Neurônios

O neurônio típico consiste em três compartimentos celulares principais: um corpo celular (também referido como pericário ou soma), um número variável de processos que se estendem do soma e são chamados dendritos, e um axônio (Fig. 4.1). Este modelo básico exibe um enorme número de variantes morfológicas, inclusive com casos em que os dendritos ou um axônio podem estar ausentes (Fig. 4.2). Estas variações não ocorrem ao acaso, mas estão relacionadas às diferentes propriedades funcionais de cada classe neuronal. De fato, neurônios com morfologias similares muitas vezes caracterizam regiões específicas do SNC e refletem o processamento neuronal distinto realizado em cada região do SNC.

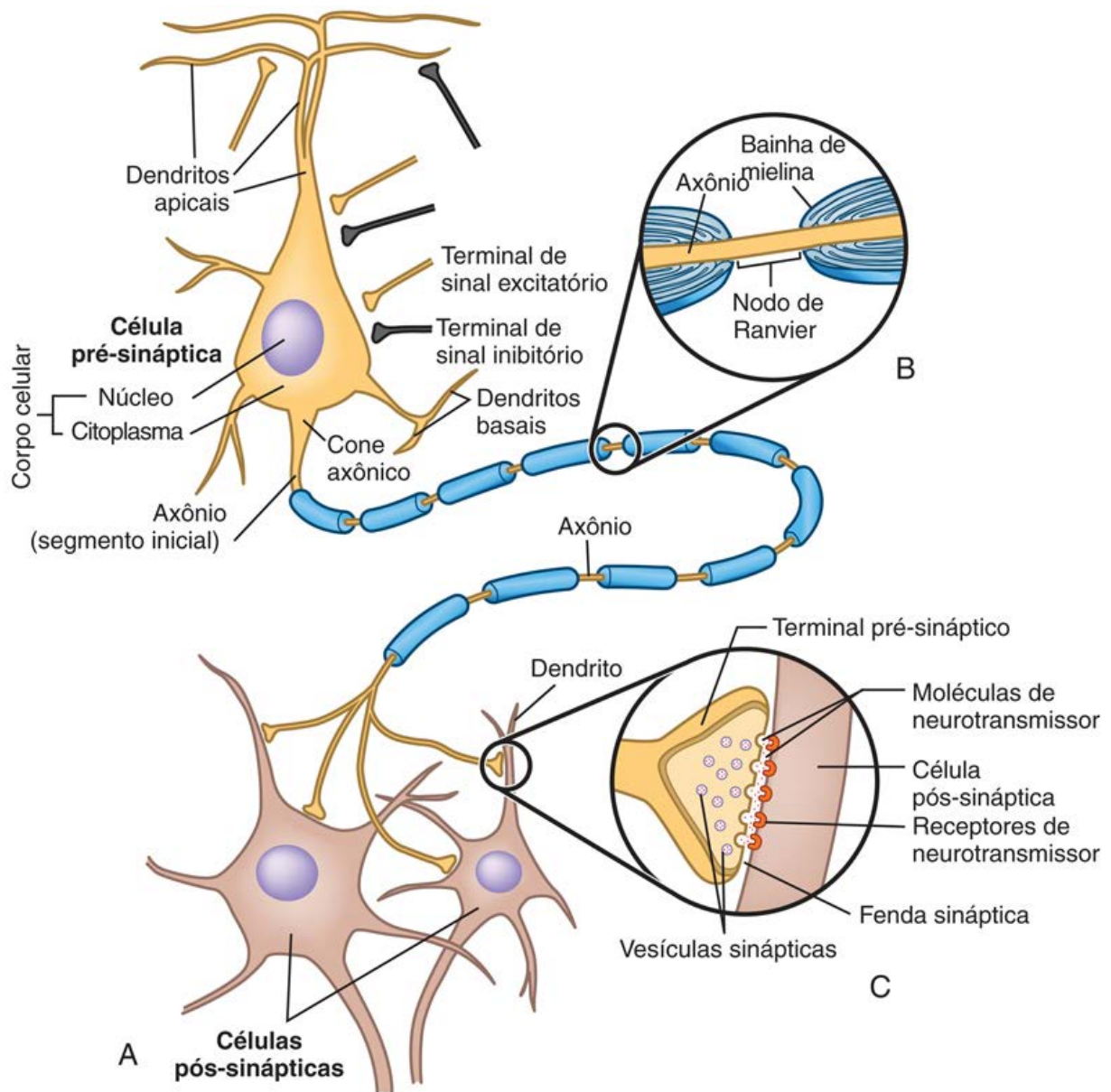


FIG. 4.1 Diagrama esquemático de um neurônio idealizado e seus principais componentes e conexões. A, A estimulação aferente vinda dos axônios de outras células termina em sinapses nos dendritos e no corpo celular. O segmento inicial do axônio se conecta ao cone axônico. Este axônio é mielinizado, como indicam as estruturas azuis que encapsulam segmentos do axônio. O axônio termina em dois neurônios pós-sinápticos formando os terminais sinápticos. B, Os nodos de Ranvier são os espaços existentes entre os segmentos de mielina, onde a membrana axonal fica exposta ao espaço extracelular. C, Visão aumentada da sinapse. (Redesenhado de Blumenfeld H. Neuroanatomy Through Clinical Cases. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2010.)

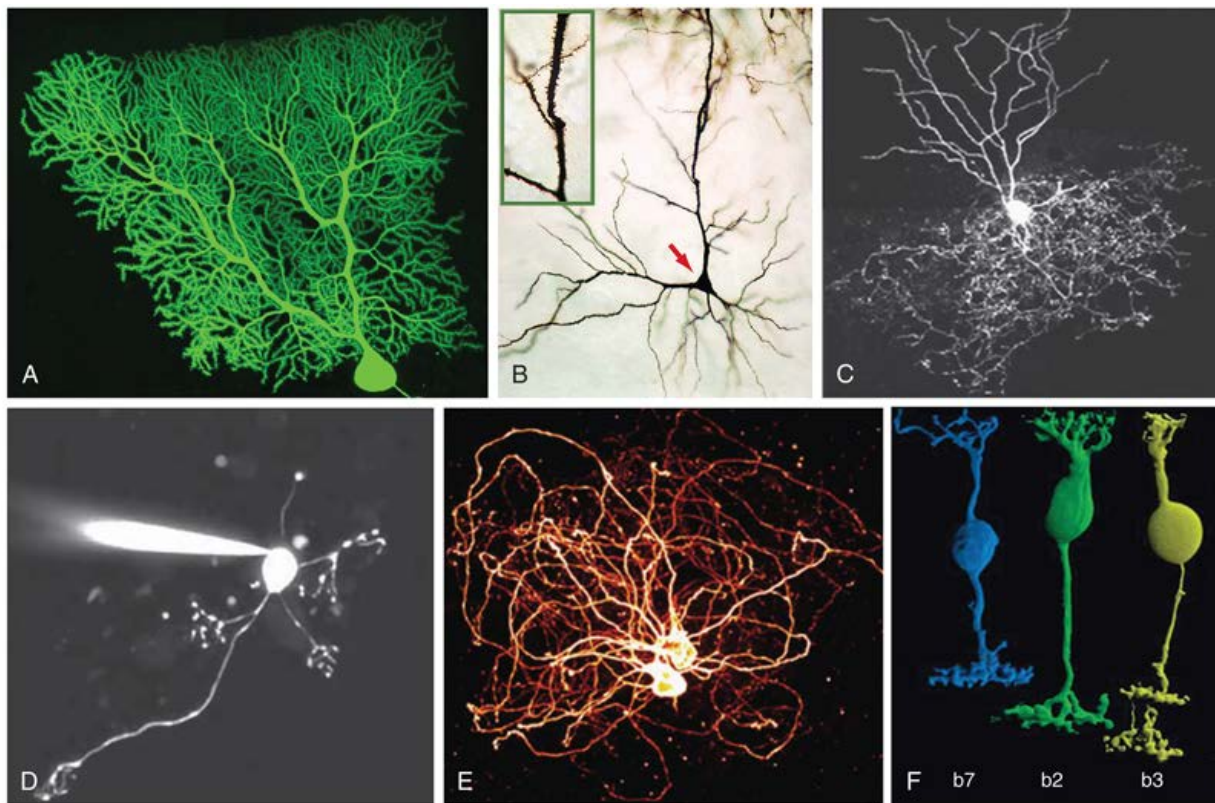


FIG. 4.2 A, Célula de Purkinje. B, Célula piramidal. C, Célula de Golgi. D, Célula granular. E, Células do núcleo olivar inferior. F, Células bipolares. (A, Cortesia de Boris Barbour. B, Cortesia de T.F. Fletcher, <http://vanat.cvm.umn.edu/neurHistAtlas/pages/neuron3.html>. C, Figura fornecida por Court Hull e Wade Regehr, Department of Neurobiology, Harvard Medical School. D, De Delvendahl I et al. *Front Cell Neurosci* 2015;9:93, Fig. 1A. E, De Mathy A, Clark BA. In: Manto M et al [eds]. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Dordrecht, Netherlands: Springer Science + Business Media Dordrecht; 2013. F, De Li W, DeVries SH. *Nat Neurosci* 2006;9:669-675, Fig. 2.)

O corpo celular é o principal centro genético e metabólico do neurônio. Como esperado, contém o núcleo e o nucléolo da célula, além de ter um aparelho biossintético bem desenvolvido para a produção dos constituintes da membrana, das enzimas de síntese e das outras substâncias químicas necessárias à execução das funções especializadas das células nervosas. O aparelho biossintético inclui os corpúsculos de Nissl, que são densas camadas de retículo endoplasmático rugoso, e um proeminente aparelho de Golgi. O soma também contém numerosas mitocôndrias e elementos do citoesqueleto, incluindo neurofilamentos e microtúbulos.

O corpo celular também é uma região em que o neurônio recebe estimulação sináptica (i. e., sinais elétricos e químicos de outros neurônios). Embora a estimulação sináptica que chega ao soma em geral seja quantitativamente bem menor do que a que chega aos dendritos, muitas vezes ela difere em termos qualitativos daquela recebida dos estímulos dendríticos e, devido à proximidade entre o soma e o axônio, a estimulação do soma consegue sobrepor-se à dos dendritos (Cap. 6).

Os dendritos são extensões afuniladas e ramificadas do soma, e constituem os principais alvos diretos dos sinais oriundos dos outros neurônios. Podem ser considerados uma forma de expandir e especializar a área de superfície de um neurônio e, de fato, podem contribuir para mais de 90% da área de superfície disponível para o contato sináptico (soma + dendritos). Os dendritos podem ser divididos em dendritos primários (aqueles que se estendem diretamente a partir do soma) e dendritos de segunda ordem (ramificações filhas que se estendem de um ramo mais proximal — com proximal se referindo à proximidade em relação ao soma). As principais organelas citoplasmáticas presentes nos dendritos são os microtúbulos e os neurofilamentos. Entretanto, os dendritos primários também podem conter corpúsculos de Nissl e partes do aparelho de Golgi.

O conjunto de dendritos de um neurônio é denominado *árvore dendrítica*. As árvores dendríticas diferem enormemente entre os diferentes tipos de neurônios quanto ao tamanho, número e organização espacial dos dendritos. Uma árvore dendrítica pode consistir em apenas alguns dendritos não ramificados ou em muitos dendritos altamente ramificados. Um dendrito pode medir mais de 1 mm ou apenas 10 a 20 μm de comprimento. Outra variação morfológica importante é a presença ou ausência de espinhas nos dendritos. As espinhas são pequenas projeções em forma de cogumelo que surgem a partir do dendrito principal. As espinhas são sítios especializados para o contato sináptico (em geral, mas nem sempre) de estímulos excitatórios. O formato e o tamanho da árvore dendrítica, bem como o número e a distribuição de canais na membrana dendrítica, são determinantes importantes do modo como a estimulação sináptica afetará o neurônio (Cap. 6).

O axônio é uma extensão da célula que transmite a resposta celular a outros neurônios ou, no caso de um motoneurônio, também às células musculares. Em geral, cada neurônio tem somente um axônio de diâmetro uniforme. O comprimento e o diâmetro dos axônios variam de acordo com o tipo de neurônio. Alguns axônios não se estendem muito além do comprimento dos dendritos, enquanto outros chegam a medir mais de 1 metro. Os axônios podem ter ramos ortogonais em passant (de passagem), contudo frequentemente terminam em um ramalhe chamado *arborização terminal* (representada na Figura 4.1A pelos quatro ramos terminais e seus terminais sinápticos). O tamanho, o formato e a organização da

arborização terminal determinam quais outras células serão contatadas. A primeira parte do axônio é conhecida como segmento inicial e surge a partir do soma (ou, às vezes, de um dendrito proximal) em uma região especializada chamada cone axônico. O axônio difere do soma e dos dendritos proximais pela ausência de retículo endoplasmático rugoso, de ribossomos livres e de um aparelho de Golgi. O segmento inicial geralmente é o sítio onde são iniciados os potenciais de ação (disparos) propagados adiante ao longo do axônio (Cap. 5). Um axônio pode terminar em uma sinapse e/ou fazer sinapses ao longo de sua extensão. As sinapses serão descritas em detalhes no Capítulo 6.

Os neurônios são especiais por causa de sua capacidade de controlar e responder à eletricidade. Aliás, a resposta e os mecanismos de controle de cada parte de um neurônio são distintos daqueles associados a outras partes. Esta especialização intraneuronal é consequência da morfologia particular e da composição de canais iônicos de cada parte do neurônio. Os dendritos, por exemplo, têm canais iônicos dependentes de ligante que permitem aos neurônios responder às substâncias químicas liberadas por outros neurônios, enquanto seu característico padrão de ramificação permite a integração de vários sinais estimulatórios. Em contrapartida, o axônio é tipicamente comprido e tem alta concentração de canais dependentes de voltagem que lhe permitem transmitir sinais elétricos (potenciais de ação) rapidamente e a longas distâncias sem alteração.

Transporte Axonal

Como o soma é o motor metabólico do neurônio, as substâncias necessárias para sustentar as funções axonal e sináptica são nele sintetizadas. Estas substâncias devem ser distribuídas de modo a repor os materiais secretados ou inativados ao longo do axônio e, em especial, para os terminais pré-sinápticos. A maioria dos axônios é longa demais para permitir o movimento eficiente de substâncias do soma para as terminações sinápticas por difusão simples. Por isso, foram desenvolvidos mecanismos especiais de transporte axonal para realizar esta tarefa (Fig. 4.3). Uma consequência desta dependência metabólica é a degeneração dos axônios ao serem desconectados do corpo celular, um fato que tem sido usado pelos cientistas para traçar as vias neuronais — corta-se uma via axonal e, posteriormente, se determina para onde se projetam os axônios em degeneração distais ao corte.

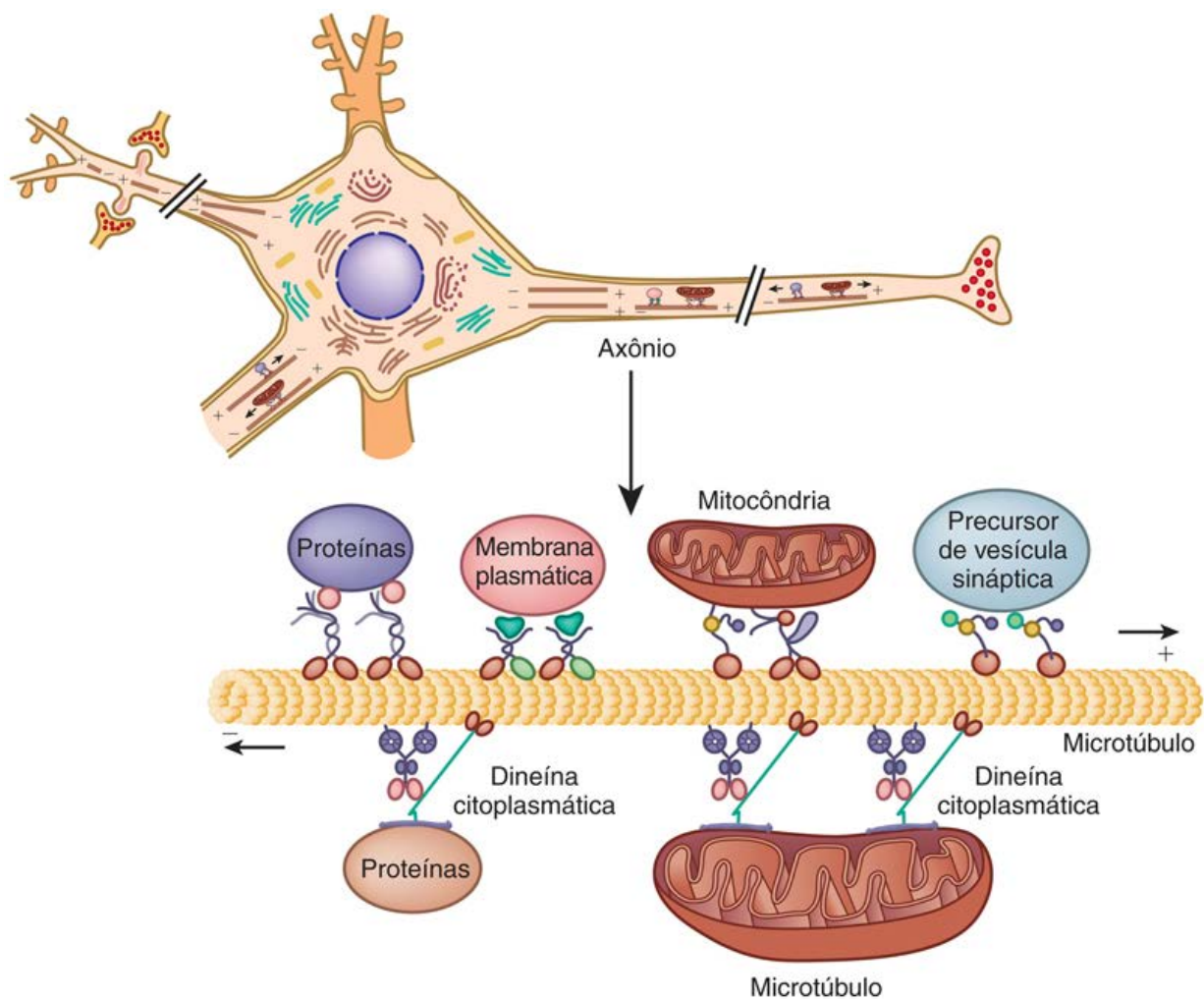


FIG. 4.3 Transporte axonal. Esquema de neurônio e detalhe ampliado do mecanismo de transporte axonal. O transporte axonal depende do movimento de material ao longo de filamentos transportadores, como os microtúbulos. Os componentes transportados se fixam aos filamentos por pontes cruzadas. Diferentes objetos são transportados de modo anterógrado (do corpo celular para o terminal axonal) e outros, de modo retrógrado (na direção do corpo celular). A direção do transporte—retrógrado e anterógrado—é determinada por proteínas específicas, como a dineína e a cinesina, respectivamente.

Existem vários tipos de transporte axonal. As organelas membranosas e as mitocôndrias são transportadas de modo relativamente veloz via transporte axonal rápido. As substâncias dissolvidas no citoplasma (p. ex., proteínas) são movidas por transporte axonal lento. Nos mamíferos, o transporte axonal rápido chega a 400 mm/dia, enquanto o transporte axonal lento ocorre próximo de 1 mm/dia. As vesículas sinápticas, que viajam por transporte axonal rápido, podem seguir do soma de um motoneurônio localizado na medula espinal até a junção neuromuscular localizada no pé de um indivíduo em cerca de 2,5 dias. Em comparação, o movimento de algumas proteínas solúveis ao longo da mesma distância pode demorar 3 anos.

O transporte axonal requer energia metabólica e envolve íons cálcio. Os microtúbulos fornecem um sistema de guias ao longo das quais as organelas membranosas se movem (Fig. 4.3). As organelas se prendem aos microtúbulos por intermédio de uma ligação similar àquela existente entre os filamentos grossos e finos das fibras musculares esqueléticas. O Ca^{++} deflagra o movimento das organelas ao longo dos microtúbulos. São necessárias para o transporte axonal as proteínas motoras especiais associadas a microtúbulo chamadas cinesina e dineína.

O transporte axonal se dá em ambas as direções. O transporte do soma na direção dos terminais axonais é chamado de transporte axonal anterógrado. Este processo envolve a cinesina e permite a reposição das vesículas sinápticas e enzimas responsáveis pela síntese de neurotransmissores nos terminais sinápticos. O transporte na direção oposta, que é dirigido pela dineína, é chamado de transporte axonal retrógrado. Este processo devolve a membrana da vesícula sináptica reciclada ao soma para a degradação lisossomal.



Na clínica

Certos vírus e toxinas podem ser espalhados por transporte axonal ao longo dos nervos periféricos. O herpes-zóster, por exemplo, vírus causador da catapora, invade as células nervosas dos gânglios da raiz posterior. O vírus pode ficar abrigado por estes neurônios durante muitos anos. Entretanto, eventualmente o vírus pode se tornar ativo em consequência de alguma alteração no estado imunológico. Neste caso, o vírus pode então ser transportado ao longo dos axônios sensoriais até a pele, causando o aparecimento do herpes-zóster, uma doença bastante dolorosa. Outro exemplo é o transporte axonal da toxina tetânica. A bactéria *Clostridium tetani* pode crescer em uma ferida suja e, se a pessoa não tiver sido vacinada contra a toxina tetânica, esta poderá ser transportada de modo retrógrado pelos axônios dos motoneurônios. Assim, a toxina poderá escapar para dentro do espaço extracelular do corno anterior da medula espinal e bloquear os receptores sinápticos para aminoácidos inibitórios. Este processo pode resultar nas convulsões tetânicas.

Glia

Os principais elementos celulares não neuronais do sistema nervoso formam a glia (Fig. 4.4). As células gliais presentes no SNC humano superam numericamente os neurônios em uma determinada magnitude: há cerca de 10^{13} células gliais e 10^{12} neurônios. As células gliais no SNC incluem os astrócitos, oligodendrócitos, micróglia e células ependimárias (Fig. 4.4). No SNP, as células gliais são as células de Schwann e as células satélites. Tradicionalmente, as células gliais eram consideradas células de suporte e, conforme este conceito, suas funções incluem a regulação do microambiente e a mielinização dos axônios. Atualmente, as células gliais também são reconhecidas como determinantes importantes do fluxo de sinais através dos circuitos neuronais e, com relação a esse papel, atuam modulando as transmissões sináptica e não sináptica, além de exercerem papéis importantes na sinaptogênese e de manutenção.

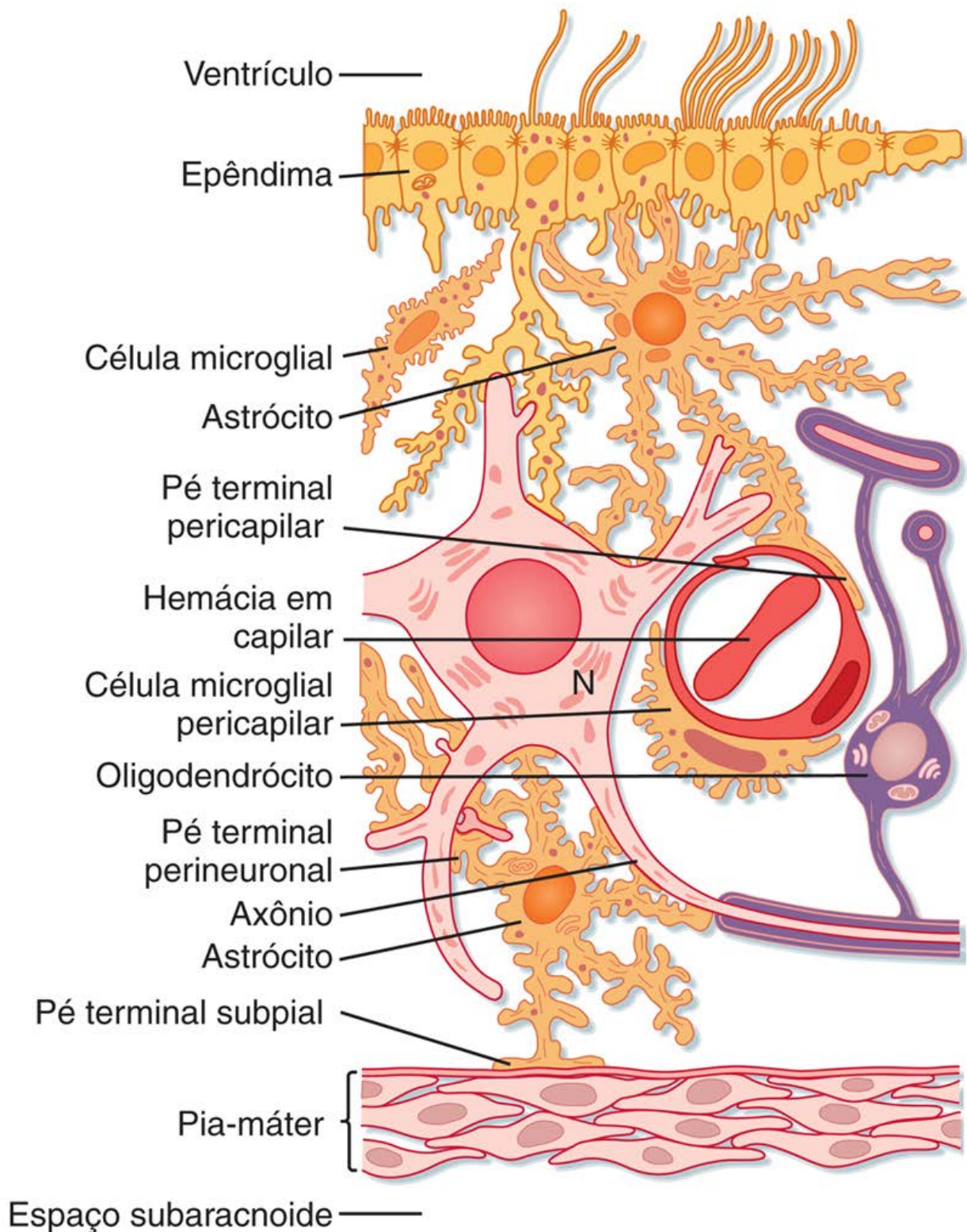
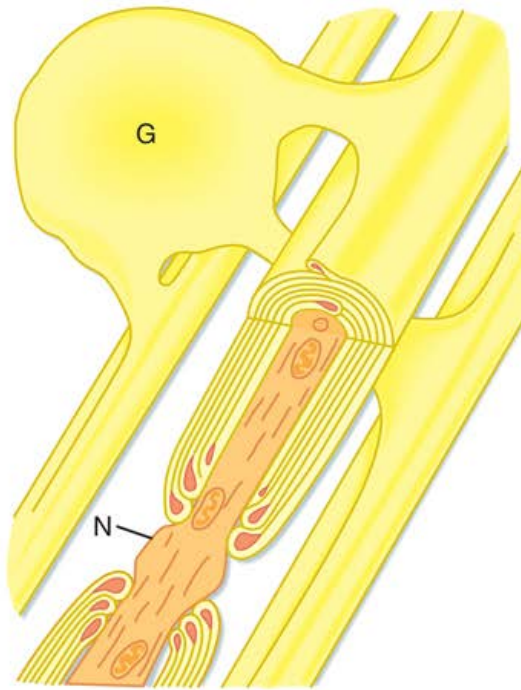


FIG. 4.4 Representação esquemática dos elementos celulares no SNC. São mostrados dois astrócitos terminando em um soma e os dendritos de um neurônio. Os astrócitos também contatam a superfície pial ou os capilares, ou ambos. Um oligodendrócito fornece as bainhas de mielina para os axônios. Também são mostradas a microglia e as células endoteliais. N, neurônio. (Redesenhado de Williams PL, Warwick R. *Functional Neuroanatomy of Man*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975.)

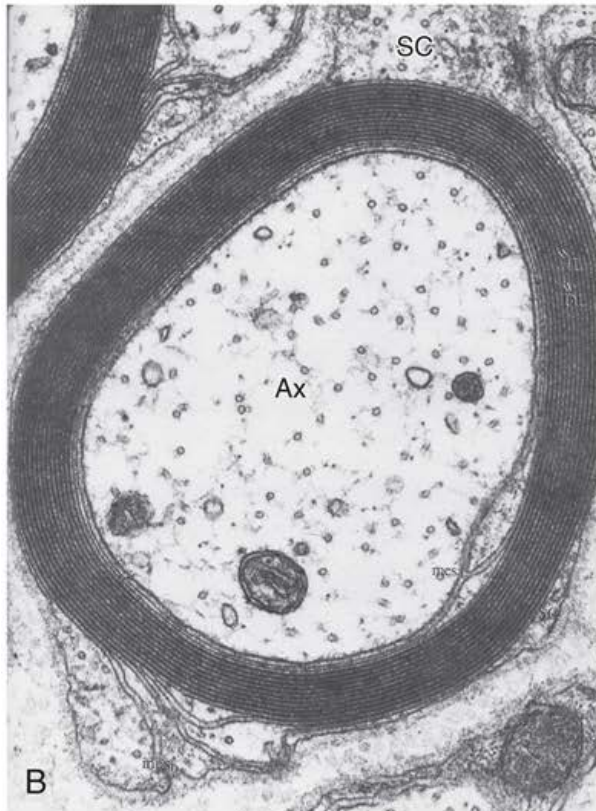
Os astrócitos (assim nomeados por seu formato de estrela) ajudam a regular o microambiente do SNC tanto sob condições normais como em resposta a um dano ao sistema nervoso. Os astrócitos têm um corpo celular a partir do qual surgem vários ramos principais. Por meio de repetidas ramificações, estes processos principais originam centenas a milhares de ramos pequenos. Os processos do astrócito contatam neurônios e circundam terminações sinápticas, isolando-as das sinapses adjacentes e do espaço extracelular geral. Os astrócitos também têm processos análogos a pés que contatam os capilares e o tecido conjuntivo na superfície do SNC, a pia-máter (Fig. 4.4). Estes processos podais podem ajudar a mediar a entrada de substâncias no SNC. Os astrócitos podem captar ativamente íons K^+ e substâncias neurotransmissoras, as quais metabolizam, biodegradam ou reciclam. Desta forma, os astrócitos atuam tamponando o ambiente extracelular dos neurônios com relação aos íons e neurotransmissores. O citoplasma dos astrócitos contém filamentos gliais que dão suporte mecânico ao tecido do SNC. Após uma lesão, os astrócitos sofrem uma variedade de alterações e se transformam em

astrócitos reativos. Um exemplo é uma classe de astrócitos reativos que atuam formando uma cicatriz glial ao redor de áreas de dano focal que segrega o tecido danificado e, assim, permite que os processos inflamatórios atuem de modo seletivo no sítio de dano, minimizando o impacto sobre o tecido normal circundante. Os astrócitos também podem afetar as propriedades de transmissão sináptica, discutidas no [Capítulo 6](#).

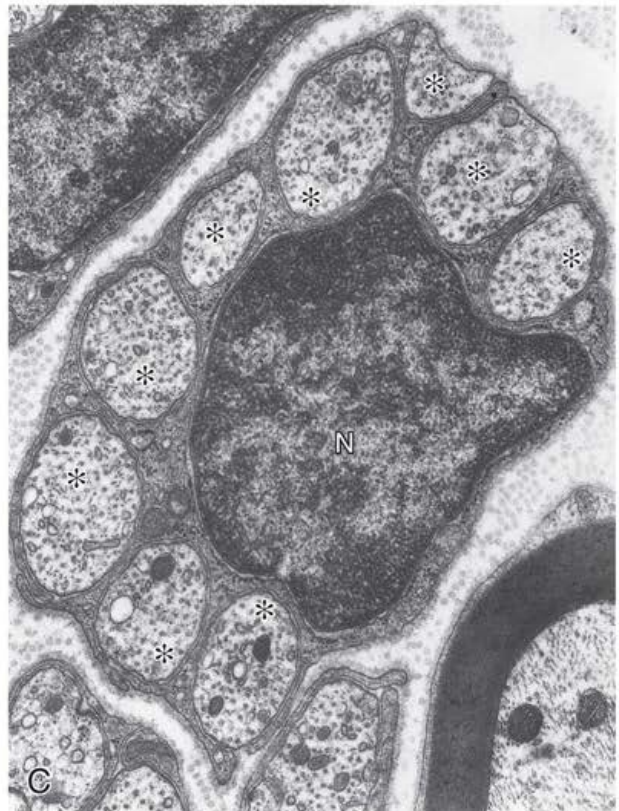
Os oligodendrócitos e as células de Schwann são decisivos para a função dos axônios. Numerosos axônios são circundados por uma bainha de mielina, que consiste em um envoltório de várias camadas em espiral da membrana da célula glial ([Fig. 4.5A-B](#)). No SNC, a mielina é formada pelos oligodendrócitos; enquanto no SNP, as células de Schwann formam a mielina. A mielina aumenta a velocidade de condução do potencial de ação, em parte restringindo o fluxo de corrente iônica para pequenas porções não mielinizadas do axônio, entre células gliais adjacentes denominadas nodos de Ranvier ([Cap. 5](#)). Embora ambos aumentem a velocidade de condução, existem várias diferenças relevantes na relação entre axônios e oligodendrócitos ou axônios e células de Schwann. Uma das principais diferenças é o fato de um único oligodendrócito tipicamente mielinizar vários axônios no SNC, enquanto cada célula de Schwann mieliniza apenas um único axônio no SNP. Uma segunda diferença é que, no SNC, os axônios não mielinizados estão descobertos; enquanto, no SNP, os axônios não mielinizados não estão descobertos. Em vez disso, são circundados por processos da célula de Schwann que, embora não formem uma cobertura de várias camadas (i. e., mielina), estendem processos que circundam partes de vários axônios (a célula de Schwann com seu conjunto de axônios não mielinizados é chamada de feixe de Remak) ([Fig. 4.5C](#)).



A



B



C

FIG. 4.5 Associações axonais/gliais. A, Axônios mielinizados no SNC. Um único oligodendrócito (G) emite vários processos, cada um dos quais se enrolando em espiral em torno de um axônio para formar um segmento de mielina. O axônio é mostrado em corte. A mielina de um único oligodendrócito termina antes do próximo envoltório de outro oligodendrócito. O axônio descoberto localizado entre os segmentos mielinizados é o nodo de Ranvier (N). B, Micrografia eletrônica de axônio mielinizado no SNP mostrado em corte transversal. O axônio (Ax) é visto no centro, dentro de uma bainha que consiste em vários envoltórios de membrana citoplasmática da célula de Schwann. O soma da célula de Schwann (SC) está no topo à direita. Mes, mesaxônio, interno e externo. C, micrografia eletrônica de axônios não mielinizados no SNP. Nove axônios (asteriscos) em corte transversal são vistos embutidos na célula de Schwann, cujo núcleo está no centro (N). Abaixo, à direita, é visível uma porção de um axônio mielinizado. (B, De Peters A et al. *The Fine Structure of the Nervous System*. New York: Oxford University Press; 1991, Fig. 6.5. C, De Pannese E. *Neurocytology*. 2nd ed. Basel, Switzerland: Springer International; 2015.)



Os astrócitos estão acoplados uns aos outros por junções comunicantes de modo a formarem um sincício por meio do qual pequenas moléculas e íons podem ser redistribuídos ao longo de seus gradientes de concentração ou por fluxo de corrente elétrica. Quando a atividade neural normal deflagra um aumento da $[K^+]$ extracelular, esta rede acoplada pode permitir a redistribuição espacial do K^+ sobre uma área ampla via fluxo de corrente em muitos astrócitos.

Nos casos de hipóxia, como aqueles que podem estar associados à isquemia secundária ao bloqueio de uma artéria (i. e., um acidente vascular encefálico), a $[K^+]$ no espaço extracelular de uma região cerebral pode aumentar em um fator de até 20. Isto irá despolarizar os neurônios e os terminais sinápticos, e resultará em liberação de transmissores, como o glutamato, que acarretará mais liberação de K^+ dos neurônios. A liberação adicional somente exacerba o problema e pode levar à morte neuronal. Sob tais condições, as astroglias locais provavelmente captarão o excesso de K^+ por simporte de K^+/Cl^- , e não por tamponamento espacial, porque a elevação da $[K^+]$ extracelular tende a ser amplamente disseminada, em vez de local.

As células satélites encapsulam a raiz posterior e as células ganglionares de nervos cranianos, além de regularem seu microambiente de modo similar aos astrócitos.

As micróglia derivam das células-tronco eritromieloides que migram para dentro do SNC no início do desenvolvimento. As micróglia exercem papel importante nas respostas imunes no SNC. Quando o SNC é danificado, elas ajudam a remover os produtos celulares do dano por fagocitose. São auxiliadas por outras células gliais e por outros fagócitos que invadem o SNC a partir da circulação. Além de seu papel nas respostas imunes, evidência recente sugere que as micróglia também são ativas no tecido cerebral saudável e podem ter papéis importantes no desenvolvimento e na função do cérebro normal, incluindo a “poda” do excesso de sinapses formadas durante o desenvolvimento, bem como na plasticidade sináptica.

As células ependimárias formam o epitélio de revestimento dos espaços ventriculares cerebrais, que contêm líquido cefalorraquidiano (LCE). O LCE é secretado, em grande parte, por células ependimárias especializadas dos plexos coróides localizados no sistema ventricular. Muitas substâncias se difundem prontamente através do epêndima, que repousa entre o espaço extracelular do encéfalo e o LCE.



Na clínica

A maioria dos neurônios no sistema nervoso de um adulto são células pós-mitóticas (embora algumas células-tronco também possam permanecer em certos sítios no cérebro). Muitas células precursoras gliais estão presentes no encéfalo adulto, e elas ainda podem se dividir e se diferenciar. Portanto, os elementos celulares que originam a maioria dos tumores cerebrais no encéfalo adulto são as células gliais. Exemplificando, os tumores cerebrais podem ser derivados de astrócitos (variando quanto à malignidade do astrocitoma de crescimento lento ao glioblastoma multiforme rapidamente fatal), das oligodendroglia (oligodendroglioma) ou de células ependimárias (ependimoma). As células meníngeas também podem dar origem a tumores de crescimento lento (meningiomas) que comprimem o tecido cerebral, assim como as células de Schwann (p. ex., schwannomas acústicos, que são tumores formados pelas células de Schwann do VIII nervo craniano). No cérebro de bebês, os neurônios que ainda estão em divisão às vezes podem dar origem a neuroblastomas (p. ex., da raiz do IV ventrículo) ou a retinoblastomas (no olho).

O Sistema Nervoso Periférico

O SNP fornece uma interface entre o ambiente e o SNC tanto para o fluxo de informações sensoriais ao SNC como para os comandos motores emitidos a partir do SNC. Inclui neurônios sensoriais (ou aferentes primários), motoneurônios somáticos e motoneurônios autônomos.

As vias sensoriais que entram no sistema nervoso começam com um receptor, que pode ser apenas uma parte especializada de um axônio no SNP ou pode incluir outras células. Cada receptor sensorial está organizado de modo a transduzir um tipo específico de energia em sinal elétrico. Assim, é possível classificá-los de acordo com o tipo de energia que transduzem (p. ex., os fotorreceptores transduzem a luz, os mecanorreceptores transduzem deslocamento e força). Também é possível classificar esses receptores de acordo com sua fonte de estimulação (p. ex., os exteroceptores sinalizam eventos externos; os proprioceptores sinalizam o movimento e a posição de uma parte do corpo, como o ângulo do cotovelo; e os interoceptores sinalizam eventos internos, como a distensão intestinal).

O processo de transdução leva a uma resposta elétrica no aferente primário chamada potencial receptor, que deflagra potenciais de ação nas fibras aferentes primárias que inervam o receptor. Estes potenciais de ação contêm informação sobre o estímulo sensorial transmitido ao SNC via aferente primário.

Os motoneurônios somáticos e autônomos transmitem sinais oriundos do SNC a seus respectivos efetores-alvo. Os motoneurônios somáticos inervam os músculos esqueléticos no corpo todo. Seus corpos celulares se encontram no corno anterior (ou núcleos equivalentes do tronco encefálico) e se projetam para fora do SNC através de uma raiz anterior ou nervo craniano. Os detalhes de sua relação com os músculos são apresentados no [Capítulo 9](#). A via motora autônoma é

responsável pelo controle do funcionamento de órgãos, músculo liso e glândulas. Na verdade, é uma via de dois neurônios e suas propriedades são abordadas no [Capítulo 11](#).

O Sistema Nervoso Central

O SNC é construído pelos elementos celulares que acabaram de ser descritos, e inclui a medula espinal e o encéfalo ([Fig. 4.6A](#)). Estes elementos celulares estão conectados de várias formas complexas para formar os subsistemas subjacentes à multitude de funções realizadas pelo SNC. A fisiologia destes sistemas é abordada nos [Capítulos 7 a 11](#). Contudo, é necessário um conhecimento básico da anatomia do SNC para compreender a fisiologia dos sistemas e isso será brevemente discutido aqui.

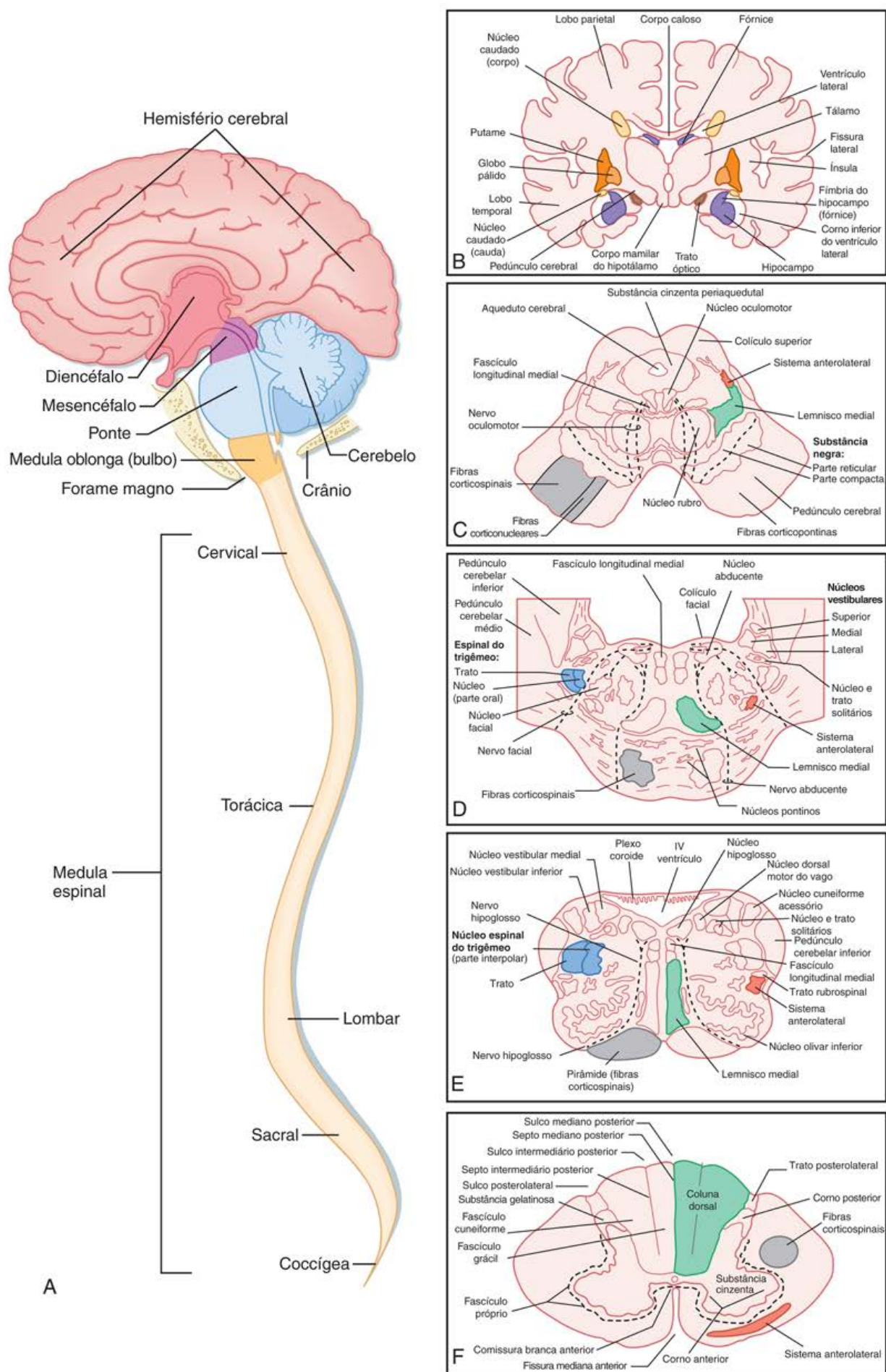


FIG. 4.6 A, Esquema dos principais componentes do SNC conforme são vistos na linha média do plano longitudinal. B-F, Cortes representativos ao longo do encéfalo e da medula espinhal com os principais referenciais rotulados. B, Cérebro e tálamo. C, Mesencefalo. D, Ponte. E, Bulbo. F, Medula espinhal cervical. Saiba que numerosas vias (p. ex., fibras corticospinais) cruzam de lado (decussam) conforme seguem pelo SNC, embora estas decussações tenham sido omitidas na figura (veja nos [Capítulos 7](#) e [9](#) os detalhes sobre os cruzamentos

As regiões do SNC que contêm altas concentrações de vias axonais (e pouquíssimos neurônios) são chamadas substância branca porque as bainhas de mielina axonais são altamente refratárias à luz. As regiões que contêm alta concentração de neurônios e dendritos são, em contraste, denominadas substância cinzenta. Observe que os axônios também estão presentes na substância cinzenta. Estes axônios podem estar relacionados com um processamento local (i. e., oriundo de neurônios locais ou terminando nestes) ou podem ser fibras de passagem. Assim, os efeitos do dano a uma área podem refletir uma perda de função local ou a desconexão de regiões remotas que foram ligadas por fibras de passagem através da área danificada.

No SNC, os axônios frequentemente formam feixes ou tratos. Os nomes dados aos tratos em geral descrevem suas origens e terminações. Por exemplo, os tratos espinocerebelares transmitem informações da medula espinal para o cerebelo. O termo via é similar a “trato”, porém geralmente é usado para sugerir uma função particular (p. ex., a via auditiva: uma série de ligações neurônio-neurônio ao longo de várias sinapses que transmitem e processam informações auditivas).

A substância cinzenta existe em duas configurações principais no SNC. Um núcleo consiste em um grupo de neurônios no SNC (no SNP, este agrupamento é chamado gânglio). Entre os exemplos, estão os núcleos talâmicos, cerebelares e de nervos cranianos. Um córtex é formado por neurônios organizados em camadas e geralmente é encontrado na superfície do SNC. Os mais proeminentes são os córtices cerebral e cerebelar, que cobrem a superfície dos hemisférios cerebrais e o cerebelo, respectivamente (Fig. 4.7).

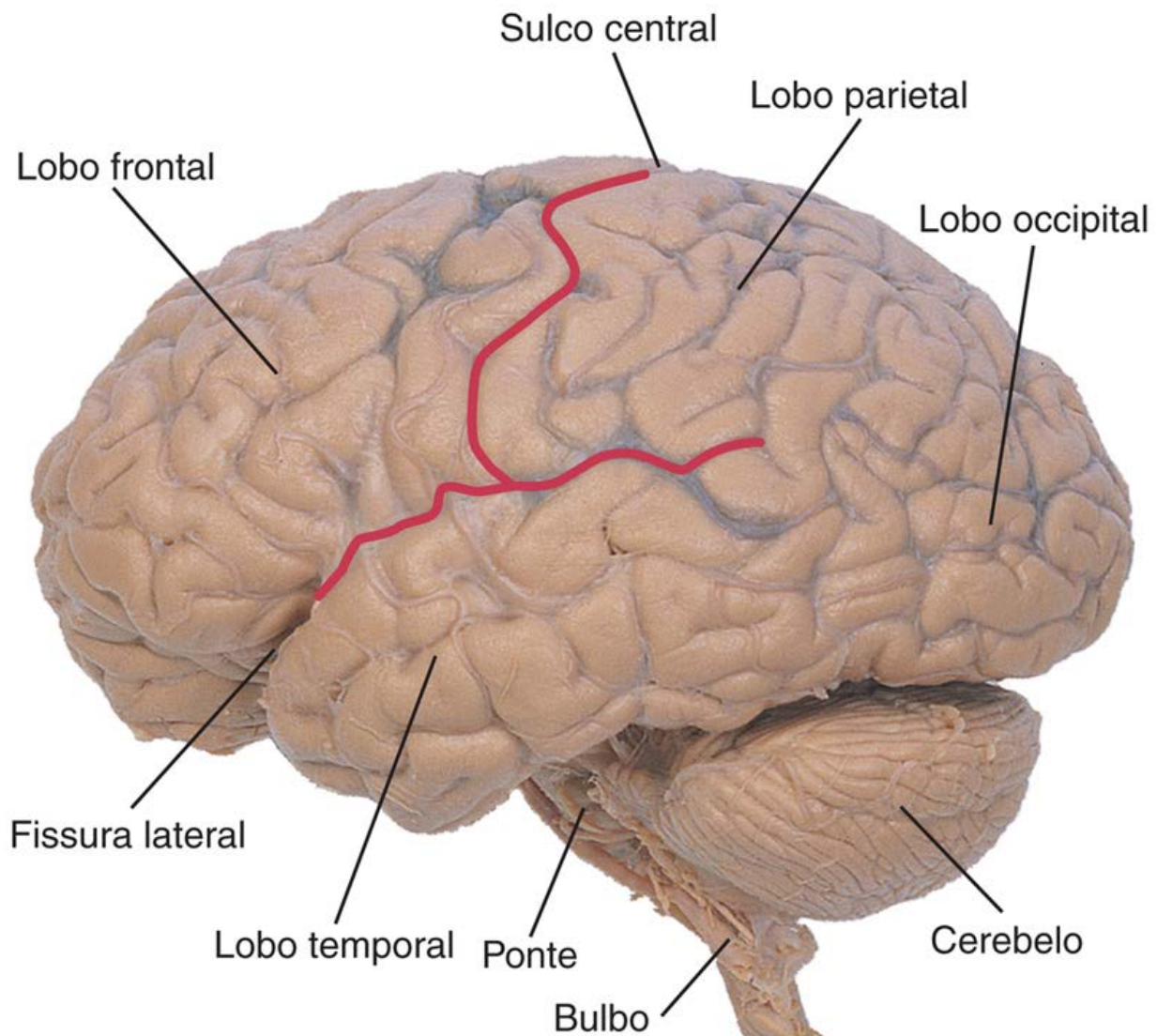


FIG. 4.7 Vista lateral do encéfalo humano mostrando o hemisfério cerebral esquerdo, ponte e bulbo. Note a divisão dos lobos do cérebro (frontal, parietal, occipital e temporal) e as duas fissuras principais (lateral e central). (De Nolte J, Angevine J. The Human Brain in Photographs and Diagrams. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2000.)

Na maioria dos núcleos e córtices, é possível classificar os neurônios em duas categorias gerais: células de projeção e interneurônios locais. As células de projeção são neurônios que enviam seus axônios a outra região e, assim, são as origens de vários tratos do sistema nervoso. Já os interneurônios locais têm axônios que terminam na mesma estrutura neural de suas células de origem e estão envolvidos em computações locais, e não na transmissão de sinais de uma região a outra.

Estas categorias não são exclusivas. Muitos neurônios têm axônios que tanto originam ramos locais como se projetam para uma ou mais regiões distantes.

Anatomia Regional do SNC

A medula espinal pode ser subdividida em uma série de regiões (Fig. 4.6A), cada uma das quais composta por um número de segmentos nomeados de acordo com a vértebra onde as raízes nervosas entram ou saem: 8 cervicais, 12 torácicas, 5 lombares, 5 sacrais e 1 coccígea. Cada porção mantém uma aparência tubular, embora seu lúmen, o canal espinal, possa não permanecer patente. Dentro da substância cinzenta, o corno posterior recebe e processa informações sensoriais oriundas das raízes dorsais, enquanto o corno anterior é primariamente uma estrutura motora e contém os motoneurônios cujos axônios se projetam para fora através das raízes ventrais (Fig. 4.8).

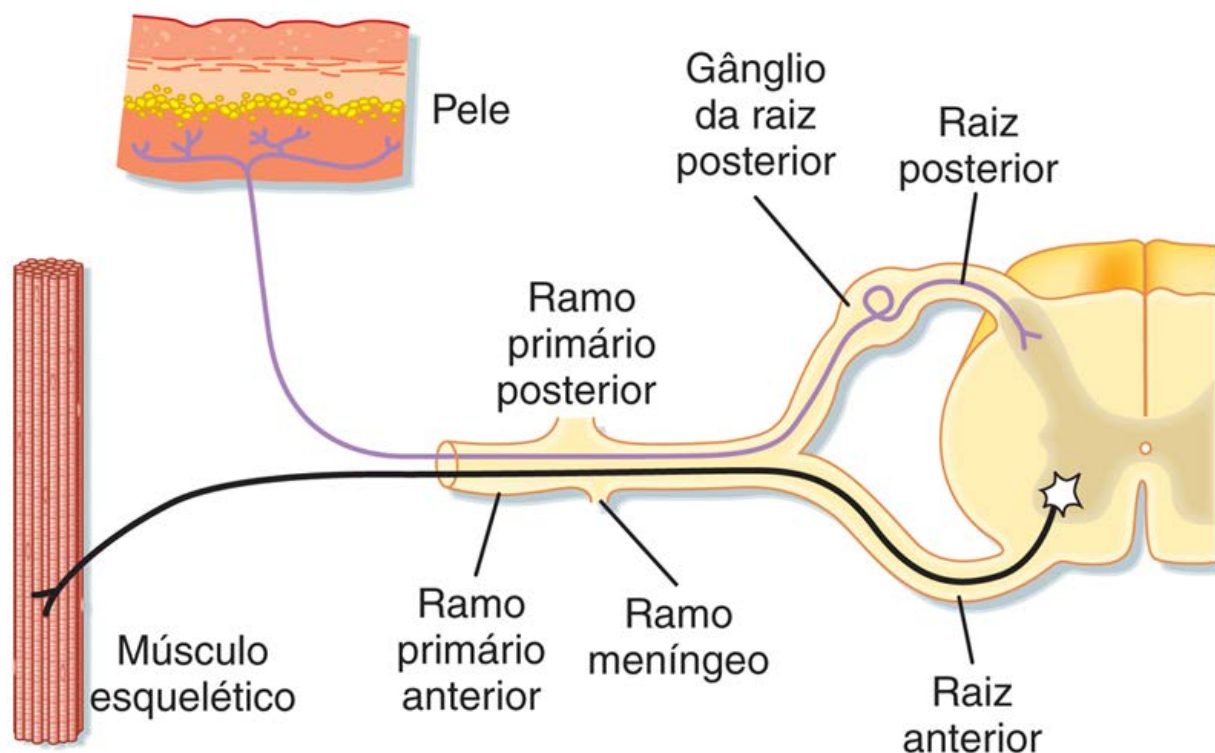


FIG. 4.8 Diagrama da medula espinal, raízes espinais e nervo espinal. O nervo espinal começa onde as raízes posterior e anterior se fundem, e tem vários ramos, dentre os quais alguns dos primeiros estão aqui representados. Um neurônio aferente primário é mostrado com seu corpo celular no gânglio da raiz posterior e seus processos centrais e periféricos distribuídos, respectivamente, para a substância cinzenta medular espinal e para um receptor sensorial na pele. É mostrado um motoneurônio α que tem seu corpo celular na substância cinzenta medular espinal e que projeta seu axônio para fora da raiz anterior a fim de inervar uma fibra muscular esquelética.

A substância branca circundante consiste em muitos tratos interconectando os níveis medulares espinais e para comunicação com o encéfalo. Os três principais são o trato corticospinal lateral (motor), o trato espinotalâmico/sistema anterolateral (sensorial), e a via da coluna dorsal-lemnisco medial (sensorial) (Fig. 4.6F).

O tronco encefálico consiste no bulbo, na ponte e no mesencéfalo (Fig. 4.9; veja também Fig. 4.6). Além das vias longitudinais que o interconectam com a medula espinal, o tronco encefálico contém núcleos e muitas outras vias que variam de acordo com o nível. Estas estruturas têm muitas funções, algumas das quais são análogas às da medula espinal (p. ex., transmissão de informação sensorial básica e comandos motores) e outras estão relacionadas a uma variedade de funções cerebrais distintas, como o controle cardíaco e o estado de consciência. O tronco encefálico também recebe estímulos e envia resposta motora através dos nervos cranianos (Tabela 4.1).

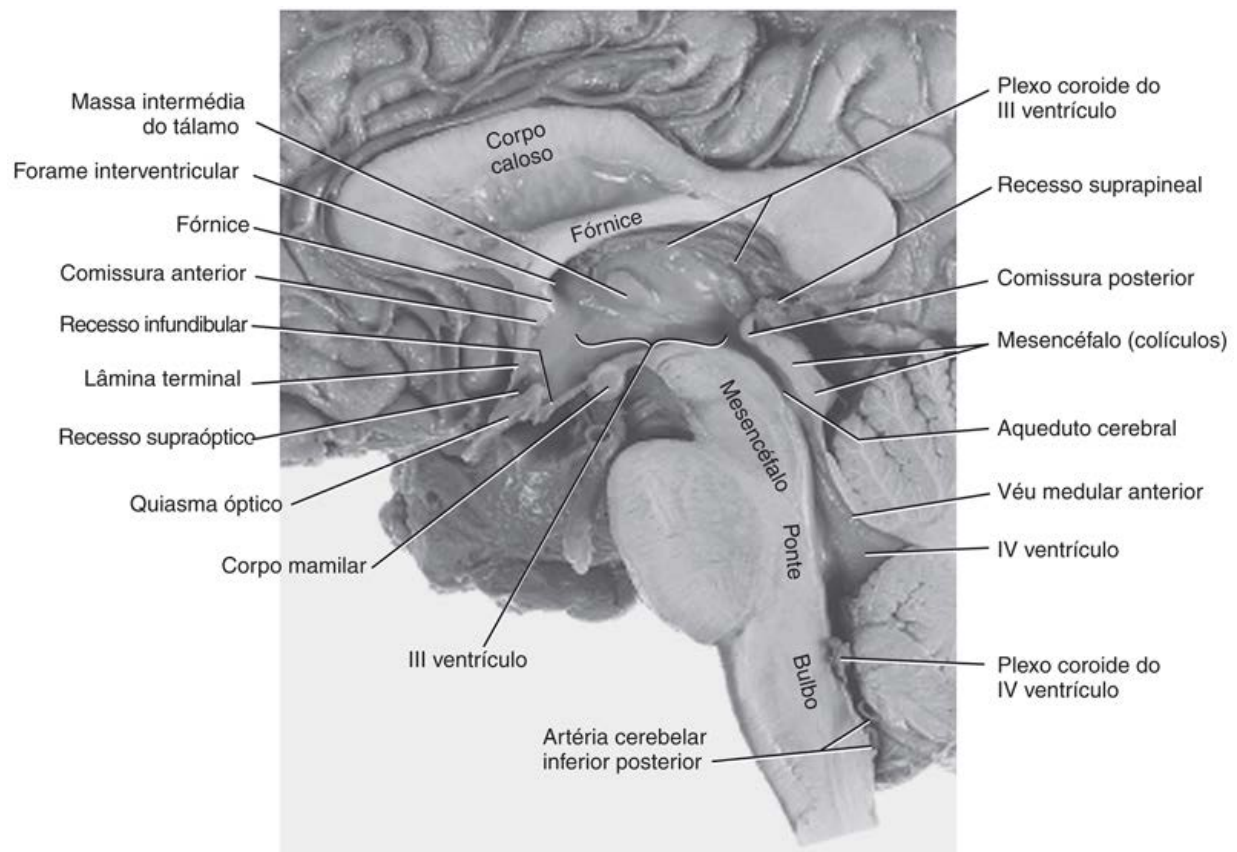


FIG. 4.9 Vista mediosagital do encéfalo mostrando o III e o IV ventrículos, o aqueduto cerebral do mesencéfalo e o plexo coroide. O LCE formado pelo plexo coroide nos ventrículos laterais entra nesta circulação via forame interventricular. Observe também a localização do corpo caloso e de outras comissuras. (De Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Tabela 4.1

Partes e Funções do Sistema Nervoso Central

Região	Nervos (Estimulação/Resposta)	Funções Gerais da Região
Medula espinal	Raízes anteriores/posteriores	Estimulação sensorial, circuitos reflexos, respostas motoras somática e autônoma
Bulbo	VIII-XII nervos cranianos	Controles cardiovascular e respiratório, sensações vestibular e auditiva, reflexos do tronco encefálico
Ponte	V-VIII nervos cranianos	Controles respiratório e urinário, controle do movimento ocular, sensibilidade e controle motor faciais
Cerebelo	VIII nervo craniano	Coordenação motora, aprendizado motor, equilíbrio
Mesencéfalo	III-IV nervos cranianos	Transmissão acústica e mapeamento, controle do olho (incluindo movimento, acomodação do cristalino e reflexos pupilares), modulação da dor
Tálamo	II nervo craniano	Transmissões sensorial e motora para o córtex cerebral, regulação da ativação cortical, estimulação visual
Hipotálamo		Controles autônomo e endócrino, comportamento motivado
Núcleos da base		Organizar os padrões de inibição motora talamocortical
Córtex cerebral	I nervo craniano	Percepção sensorial, cognição, aprendizado e memória, planejamento motor e movimento voluntário, linguagem, olfação

O cerebelo repousa dorsalmente à ponte e ao bulbo. Recebe estímulos da medula espinal, tronco encefálico e córtex cerebral, e se projeta de volta a muitas destas mesmas estruturas. Embora seja decisivo para a coordenação motora, o cerebelo vem sendo cada vez mais reconhecido como tendo papéis essenciais em outras funções cognitivas.

O tálamo está localizado adjacente à extremidade superior do tronco encefálico e é envolto pelo cérebro, com o qual está altamente interconectado (Fig. 4.6B). Com poucas exceções, as informações ascendentes atingem primeiro o tálamo, que, por sua vez, as transmite ao córtex cerebral. Estas estruturas exercem papel relevante em numerosas funções, incluindo a consciência, a volição, a memória e a linguagem. Além do córtex, o cérebro contém um grupo de núcleos profundos, os gânglios basais (núcleos basais), que estão interconectados ao córtex e ao tálamo, e cuja função é descrita no [Capítulo 9](#).

As principais funções das diferentes partes do SNC são listadas na [Tabela 4.1](#).

Líquido Cerebrospinal

O LCE preenche o sistema ventricular, uma série de espaços interconectados dentro do encéfalo, e o espaço subaracnoide que circunda diretamente o encéfalo e a medula espinal. O LCE intraventricular reflete a composição do espaço extracelular do SNC via troca livre ao longo do epêndima, sendo que o encéfalo “flutua” no LCE subaracnoide para minimizar o efeito de forças mecânicas externas. O volume de LCE junto aos ventrículos encefálicos é de cerca de 30 mL, enquanto no espaço subaracnoide é de cerca de 125 mL. Como aproximadamente 0,35 mL de LCE é produzido por minuto, o LCE é renovado mais de três vezes ao dia.

O LCE consiste em um filtrado plasmático dos capilares formado principalmente pelos plexos coroides, os quais abrangem a pia-máter, os capilares invaginantess e as células ependimárias especializadas em transporte. Os plexos coroides estão localizados nos III e IV ventrículos laterais (Fig. 4.9). Os ventrículos laterais estão situados junto aos dois hemisférios cerebrais. Cada um se conecta ao III ventrículo através de um forame interventricular (de Monro). O III ventrículo repousa na linha média no diencéfalo. O aqueduto cerebral (de Sylvius) atravessa o mesencéfalo e conecta o III ventrículo ao IV ventrículo. O IV ventrículo é um espaço definido pela ponte e pelo bulbo abaixo, e pelo cerebelo acima. O canal central da medula espinal continua caudalmente a partir do IV ventrículo, embora nos seres humanos adultos não seja totalmente patente e continue se fechando com o avanço da idade.

O LCE escapa do sistema ventricular através de três orifícios ou forames (um forame de Magendie medial e dois forames de Luschka laterais) localizados no teto do IV ventrículo. Após deixar o sistema ventricular, o LCE circula pelo espaço subaracnoide que circunda o encéfalo e a medula espinal. As regiões onde estes espaços são mais expandidos são chamadas

de cisternas subaracnoides. Um exemplo é a cisterna lombar, que circunda as raízes espinais lombar e sacral abaixo do nível da terminação da medula espinal. A cisterna lombar é o alvo da punção lombar, um procedimento clínico para a amostragem de LCE. Uma grande quantidade de LCE é removida pelo fluxo em massa através das granulações aracnoides valvulares para dentro dos seios venosos durais no crânio.

Como o líquido extracelular dentro do SNC se comunica com o LCE, a composição deste último é útil como indicador da composição do líquido extracelular dos neurônios no encéfalo e na medula espinal. Os principais constituintes do LCE na cisterna lombar são listados na [Tabela 4.2](#). Para fins de comparação, também são fornecidas as concentrações dos mesmos constituintes no sangue. O LCE tem menor concentração de K^+ , glicose e proteína, porém maior concentração de Na^+ e Cl^- do que o sangue. Além disso, o LCE praticamente é isento de células sanguíneas. As grandes concentrações de Na^+ e de Cl^- permitem que o LCE seja isotônico com o sangue.

Tabela 4.2

Composição do Líquido Cerebrospinal e do Sangue

Constituinte	LCE lombar	Sangue
Na^+ (mEq/L)	148	136-145
K^+ (mEq/L)	2,9	3,5-5
Cl^- (mEq/L)	120-130	100-106
Glicose (mg/dL)	50-75	70-100
Proteína (mg/dL)	15-45	$6,8 \times 10^3$
pH	7,3	7,4

De Willis WD, Grossman RG. Medical Neurobiology. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1981.

A pressão na coluna de LCE é de cerca de 120-180 mmH₂O com o indivíduo reclinado. A taxa de formação de LCE é relativamente independente da pressão nos ventrículos e no espaço subaracnoide, bem como da pressão arterial sistêmica. Entretanto, a taxa de absorção de LCE é uma função direta da pressão do LCE.



Na prática clínica

A obstrução da circulação de LCE leva ao desenvolvimento de uma pressão aumentada do LCE e de hidrocefalia, que consiste no acúmulo anormal de líquido no crânio. Na hidrocefalia, os ventrículos se tornam distendidos e, se o aumento da pressão persistir, haverá perda de substância encefálica. Quando a obstrução ocorre dentro do sistema ventricular ou nos forames do IV ventrículo, a condição é chamada de hidrocefalia não comunicante. A obstrução que ocorre no espaço subaracnoide ou nos vilos aracnoides é conhecida como hidrocefalia comunicante.

A Barreira Hematoencefálica

O ambiente local da maioria dos neurônios do SNC é controlado, de modo que os neurônios normalmente são protegidos das variações extremas na composição do líquido extracelular que os banha. Parte deste controle é fornecida pela presença de uma barreira hematoencefálica (outros mecanismos são as funções de tamponamento da glia, a regulação da circulação do SNC, e a troca de substâncias entre o LCE e o líquido extracelular do SNC). O movimento de grandes moléculas e íons altamente carregados do sangue para dentro do encéfalo e da medula espinal é rigorosamente restrito. Esta restrição é ao menos parcialmente devida à ação de barreira das células endoteliais capilares do SNC e das junções estreitas existentes entre essas células. Os astrócitos também podem ajudar a limitar o movimento de certas substâncias. Por exemplo, os astrócitos podem captar íons potássio e, assim, regular a $[K^+]$ no espaço extracelular. Alguns fármacos, como a penicilina, são removidos do SNC por mecanismos de transporte.

Reações do Tecido Nervoso à Lesão

A lesão ao tecido nervoso deflagra respostas dos neurônios e da glia. A lesão grave causa a morte celular. Exceto em casos específicos, o neurônio, uma vez perdido, não pode ser substituído porque, de modo geral, os neurônios são células pós-mitóticas. Nos animais, duas exceções são os neurônios do bulbo olfativo e do hipocampo. Todavia, nos seres humanos, somente no hipocampo foram encontradas evidências significativas de neurogênese no SNC adulto.



Na clínica

A barreira hematoencefálica pode ser afetada pelas patologias encefálicas. Os tumores cerebrais, por exemplo, podem permitir a entrada no encéfalo de substâncias oriundas da circulação que, de outro modo, seriam excluídas. Os radiologistas podem explorar isto introduzindo uma substância na circulação que normalmente não conseguiria penetrar a barreira hematoencefálica. Se for possível obter uma imagem dessa substância, seu vazamento para a região ocupada pelo tumor cerebral pode ser usado para demonstrar a distribuição do tumor.

Degeneração

Quando um axônio é transecionado, o soma do neurônio pode mostrar cromatólise ou “reação axonal”. Normalmente, os corpúsculos de Nissl se coram bem com corantes de anilina básica, os quais se fixam ao RNA dos ribossomos (Fig. 4.10A). Após a lesão no axônio (Fig. 4.10B), o neurônio tenta reparar o axônio produzindo novas proteínas estruturais, enquanto as cisternas do retículo endoplasmático rugoso ficam distendidas com os produtos da síntese proteica. Os ribossomos aparentam desorganização e os corpúsculos de Nissl são fracamente corados por corantes de anilina básica. Este processo, chamado de cromatólise, altera os padrões de coloração (Fig. 4.10C). Além disso, o soma pode inchar e se tornar redondo, enquanto o núcleo pode assumir uma posição excêntrica. Estas alterações morfológicas refletem os processos citológicos que acompanham a síntese proteica aumentada.

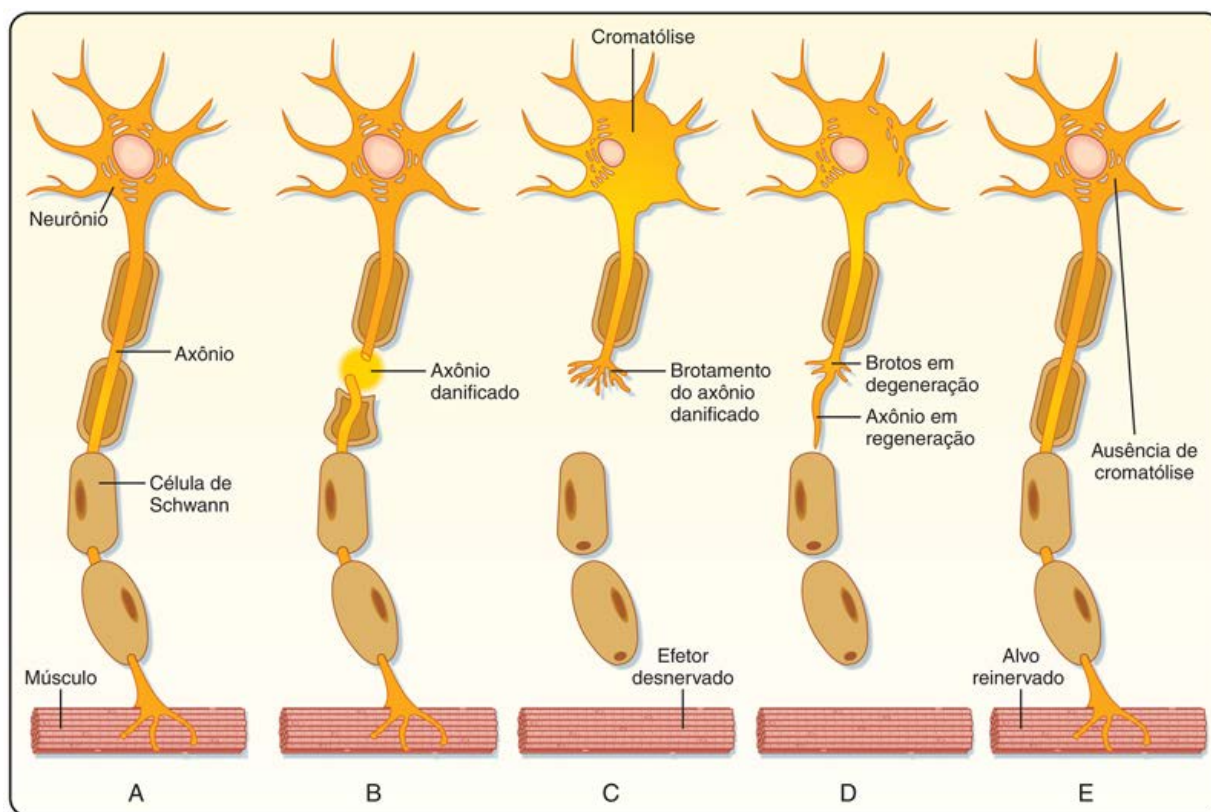


FIG. 4.10 A, Motoneurônio normal innervando uma fibra muscular esquelética. B, Um axônio foi danificado e o motoneurônio está em cromatólise. C, Isto está associado temporalmente ao brotamento e, em D, à regeneração do axônio. Os brotos em excesso degeneram. E, Quando a célula-alvo é reinervada, já não há cromatólise.

Por não poder sintetizar proteína nova, o axônio distal à transecção morre (Fig. 4.10C). Em poucos dias, o axônio e todas as terminações sinápticas associadas desintegram-se. Se o axônio for um axônio mielinizado no SNC, a bainha de mielina também é fragmentada e eventualmente removida por fagocitose. Entretanto, no SNP, as células de Schwann que formaram a bainha de mielina permanecem viáveis e, de fato, apresentam divisão celular. Esta sequência de eventos foi originalmente descrita por Waller e é chamada de degeneração walleriana.

Se os axônios que fornecem a única, ou a predominante, estimulação sináptica a um neurônio ou célula efetora forem interrompidos, a célula pós-sináptica poderá sofrer degeneração transneuronal e até morrer. O exemplo mais bem conhecido disto é a atrofia das fibras musculares esqueléticas subsequente à interrupção da inervação dos motoneurônios. No entanto, se apenas um ou alguns axônios inervadores forem removidos, outros terminais poderão brotar a partir dos axônios sobreviventes, tomando, assim, o espaço sináptico dos axônios danificados e aumentando sua influência sobre a célula pós-sináptica.

Regeneração

No SNP, após a perda de um axônio por lesão, muitos neurônios podem regenerar um novo axônio. O coto proximal do axônio danificado desenvolve brotos (Fig. 4.10C) e estes se alongam crescendo ao longo da via do nervo original se esta via estiver disponível (Fig. 4.10D). As células de Schwann no coto distal do nervo não só sobrevivem à degeneração walleriana como também proliferam e formam fileiras ao longo do curso previamente seguido pelos axônios. Os cones de crescimento dos axônios em brotamento encontram um caminho ao longo dessas fileiras de células de Schwann e, eventualmente, podem reinervar as estruturas-alvo periféricas originais (Fig. 4.10E). As células de Schwann então remielinizam os axônios. A taxa de regeneração é limitada pela taxa de transporte axonal lento, que é aproximadamente de 1 mm/dia.

No SNC, os axônios transeccionados também brotam. Entretanto, falta uma orientação adequada para os brotos, em parte porque as oligodendroglia não formam um caminho ao longo do qual os brotos podem crescer. Esta limitação pode ser consequência do fato de uma única célula oligodendroglial mielinizar muitos axônios centrais, enquanto uma única célula de Schwann fornece mielina para apenas um axônio na periferia. Além disso, sinais químicos diferentes podem afetar diferentemente as tentativas de regeneração periférica e central. Outros obstáculos a uma regeneração bem-sucedida do SNC são a formação de uma cicatriz glial pelos astrócitos e a falta de influências tróficas que orientem as trajetórias axonais durante o desenvolvimento.

Pontos-Chave

1. As funções do sistema nervoso são excitabilidade, detecção sensorial, processamento da informação e comportamento.
2. O SNC abrange a medula espinal e o encéfalo. O encéfalo inclui o bulbo, ponte, cerebelo, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, núcleos da base e córtex cerebral.
3. O neurônio é a unidade funcional do sistema nervoso. Os neurônios têm três compartimentos principais: dendritos, corpo celular e axônio. Os dois primeiros recebem e integram sinais, enquanto o axônio transmite as respostas do neurônio a outras células.
4. O SNP abrange os neurônios aferentes primários e os receptores sensoriais que inervam, os axônios dos motoneurônios somáticos e os neurônios autônomos.
5. A informação é transmitida através dos circuitos neurais por potenciais de ação no axônios dos neurônios e por transmissão sináptica entre os axônios e os dendritos e o soma de outros neurônios, ou entre axônios e células efetoras.
6. Diferentes tipos de neurônios são especializados como consequência de sua morfologia específica e da distribuição de canais iônicos na membrana celular de seu soma, dendritos e axônios.
7. Os receptores sensoriais incluem exteroceptores, interoceptores e proprioceptores. Os estímulos são eventos ambientais que excitam os receptores sensoriais; as respostas são os efeitos dos estímulos; e a transdução sensorial é o processo pelo qual os estímulos são detectados pela transformação de sua energia em sinais elétricos.
8. Os receptores sensoriais podem ser classificados em termos do tipo de energia que transduzem ou pela fonte de estimulação. As vias centrais geralmente são nomeadas de acordo com a origem e a terminação ou pelo tipo de informação transmitida.
9. As substâncias químicas são distribuídas ao longo dos axônios por transporte axonal rápido ou lento. A direção do transporte axonal pode ser anterógrada ou retrógrada.
10. As células gliais incluem os astrócitos (regulam o microambiente do SNC), as oligodendroglia (formam a mielina do SNC), as células de Schwann (formam a mielina do SNP), as células ependimárias (revestem os ventrículos) e a micróglia (macrófagos do SNC). As bainhas de mielina aumentam a velocidade de condução dos axônios.
11. O plexo coroide forma o LCE. O LCE difere do sangue por ter menor concentração de K^+ , glicose e proteínas, e maior concentração de Na^+ e Cl^- ; o LCE normalmente não contém células sanguíneas.
12. A composição do líquido extracelular do SNC é regulada pelo LCE, pela barreira hematoencefálica e pelos astrócitos.
13. O dano ao axônio de um neurônio causa reação axonal (cromatólise) no corpo celular e degeneração walleriana no axônio distal à lesão. A regeneração dos axônios do SNP é de ocorrência mais comum do que a regeneração dos axônios do SNC.

Leituras Adicionais

- Kiernan JA, Rajakumar N. Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Squire L, Berg D. Fundamental Neuroscience. 4th ed. Waltham, MA: Academic Press; 2012.
- Vanderah T, Gould D. Nolte's The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2015.

Geração e Condução de Potenciais de Ação

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como é que a resposta da membrana de um nervo a estímulos de baixa amplitude se assemelha a um circuito elétrico passivo constituído por baterias, resistores e capacitores?
2. Quais fatores determinam as constantes de tempo e de comprimento da membrana de um nervo? Como estas constantes afetam as respostas elétricas da membrana nervosa?
3. Qual é a diferença entre um potencial de ação e as respostas sublimiáres de uma membrana (i. e., respostas passivas e locais)?
4. Qual é a sequência de condutâncias subjacente ao potencial de ação?
5. Quais são as similaridades entre as respostas dos canais de Na^+ e K^+ à despolarização da membrana? De que forma a presença de uma comporta de inativação no canal de Na^+ faz essas respostas diferirem?
6. Como as propriedades de comporta dos canais de Na^+ e K^+ estão relacionadas com os períodos refratários absoluto e relativo do potencial de ação?
7. Como o potencial de ação é propagado sem decremento? Quais fatores determinam sua velocidade de propagação?
8. Quais são as propriedades estruturais da mielina que explicam a sua habilidade de aumentar a velocidade de condução?
9. Considerando a natureza tudo-ou-nada dos potenciais de ação, como as características de diferentes estímulos são distinguidas pelo sistema nervoso central?

Um potencial de ação consiste em uma rápida alteração do potencial de membrana do tipo tudo-ou-nada seguida de um retorno ao potencial de membrana em repouso. Este capítulo descreve como os potenciais de ação são gerados por canais iônicos dependentes de voltagem na membrana plasmática, e propagados com o mesmo formato e tamanho ao longo do comprimento de um axônio. As influências da geometria do axônio, da distribuição dos canais iônicos e da mielina são discutidas e explicadas. Também são descritos os meios pelos quais a informação é codificada pela frequência e padrão dos potenciais de ação nas células individuais e em grupos de células nervosas. Por fim, como o sistema nervoso fornece informações importantes sobre o mundo externo por intermédio de receptores sensoriais específicos, são apresentados os princípios gerais de transdução sensorial e de codificação. Informações mais detalhadas sobre estes sistemas e mecanismos sensoriais são fornecidas em outros capítulos.

Potenciais de Membrana

Observações sobre os Potenciais de Membrana

Quando um microeletrodo (diâmetro da ponta $< 0,5 \mu\text{m}$) é inserido através da membrana plasmática de um neurônio, uma diferença de potencial é observada entre a ponta do microeletrodo no interior da célula e um eletrodo posicionado fora da célula. O eletrodo interno mostra um valor aproximado de 70 mV negativos em relação ao eletrodo externo, e esta diferença é referida como potencial de membrana em repouso ou, simplesmente, potencial de repouso (veja detalhes sobre as bases do potencial de repouso no [Cap. 1](#)). (Por convenção, os potenciais de membrana são expressos como o potencial intracelular menos o potencial extracelular.) Os neurônios têm um potencial de repouso que tipicamente gira em torno de -70 mV.

Uma das principais características dos neurônios é sua habilidade, a partir do repouso, de modificar o potencial de membrana rapidamente em resposta a um estímulo apropriado. Duas classes de respostas deste tipo são os potenciais de ação e os potenciais sinápticos, que são descritos neste e no próximo capítulo, respectivamente. O atual conhecimento sobre os mecanismos iônicos dos potenciais de ação advém de experimentos realizados em muitas espécies. Uma das mais estudadas é a lula. O grande diâmetro (até 0,5 mm) do axônio gigante da lula a torna um excelente modelo para pesquisas eletrofisiológicas com eletrodos intracelulares.

A Resposta Passiva

Para entender como um potencial de ação é gerado e por que ele é necessário, é preciso conhecer as propriedades elétricas passivas da membrana da célula nervosa. O termo propriedades passivas se refere ao fato dos componentes da membrana celular se comportarem de modo bastante similar a certos elementos passivos de circuitos elétricos, tais como baterias, resistores e capacitores. Este conhecimento é bastante útil porque as propriedades destes elementos são bem conhecidas. Em particular, um pedaço de membrana contendo canais iônicos responde às alterações na voltagem que ocorrem ao longo da membrana de modo muito semelhante ao que ocorre em um circuito contendo um resistor e um capacitor em paralelo (circuito R-C paralelo). Os canais iônicos correspondem ao resistor, e a bicamada lipídica atua como um capacitor. Quando uma bateria é conectada pela primeira vez através de dois terminais de um circuito R-C paralelo, toda a corrente flui através do ramo do circuito contendo o capacitor, fazendo a voltagem ao longo dele começar a mudar (lembre-se: para um capacitor, $I \sim \alpha dV/dt$). Com o passar do tempo, porém, o fluxo da corrente pelo capacitor diminui, enquanto o fluxo através do resistor aumenta. Conforme isto ocorre, a taxa de mudança da voltagem através do capacitor (e do resistor) se torna mais lenta e a voltagem se aproxima de um valor de estado estacionário. Esta alteração na voltagem segue um curso temporal exponencial, cujas características dependem da resistência (R) e da capacitância (C) do resistor e do capacitor. Além disso, uma constante de tempo (τ) para este circuito pode ser definida pela equação $\tau = R \cdot C$, e é igual ao tempo que demora para a voltagem aumentar (ou diminuir) exponencialmente em cerca de 63% da diferença entre seus valores inicial e final.

Com relação ao modo como um axônio de fato responde à estimulação elétrica, a [Figura 5.1](#) ilustra os resultados de um experimento em que o potencial de membrana de um axônio é alterado pela passagem de pulsos retangulares de corrente despolarizante (pulsos ascendentes) ou hiperpolarizante (pulsos descendentes) ao longo da sua membrana celular. A injeção de carga positiva é despolarizante porque torna a célula menos negativa (i. e., diminui a diferença de potencial ao longo da membrana celular). Por outro lado, a injeção de carga negativa torna o potencial de membrana mais negativo e esta alteração no potencial é chamada de hiperpolarização. Quanto maior a corrente injetada, maior será a alteração no potencial de membrana. As respostas a pulsos de corrente hiperpolarizante e de corrente despolarizante de pequena amplitude ([Fig. 5.1A](#)) têm todas o mesmo formato fundamental devido às propriedades passivas da membrana. Em contrapartida, os formatos das respostas a pulsos de estímulo despolarizante maiores diferem daqueles das respostas aos pulsos de corrente hiperpolarizante e de corrente despolarizante de pequenas amplitudes, uma vez que estímulos maiores ativam elementos não passivos na membrana.

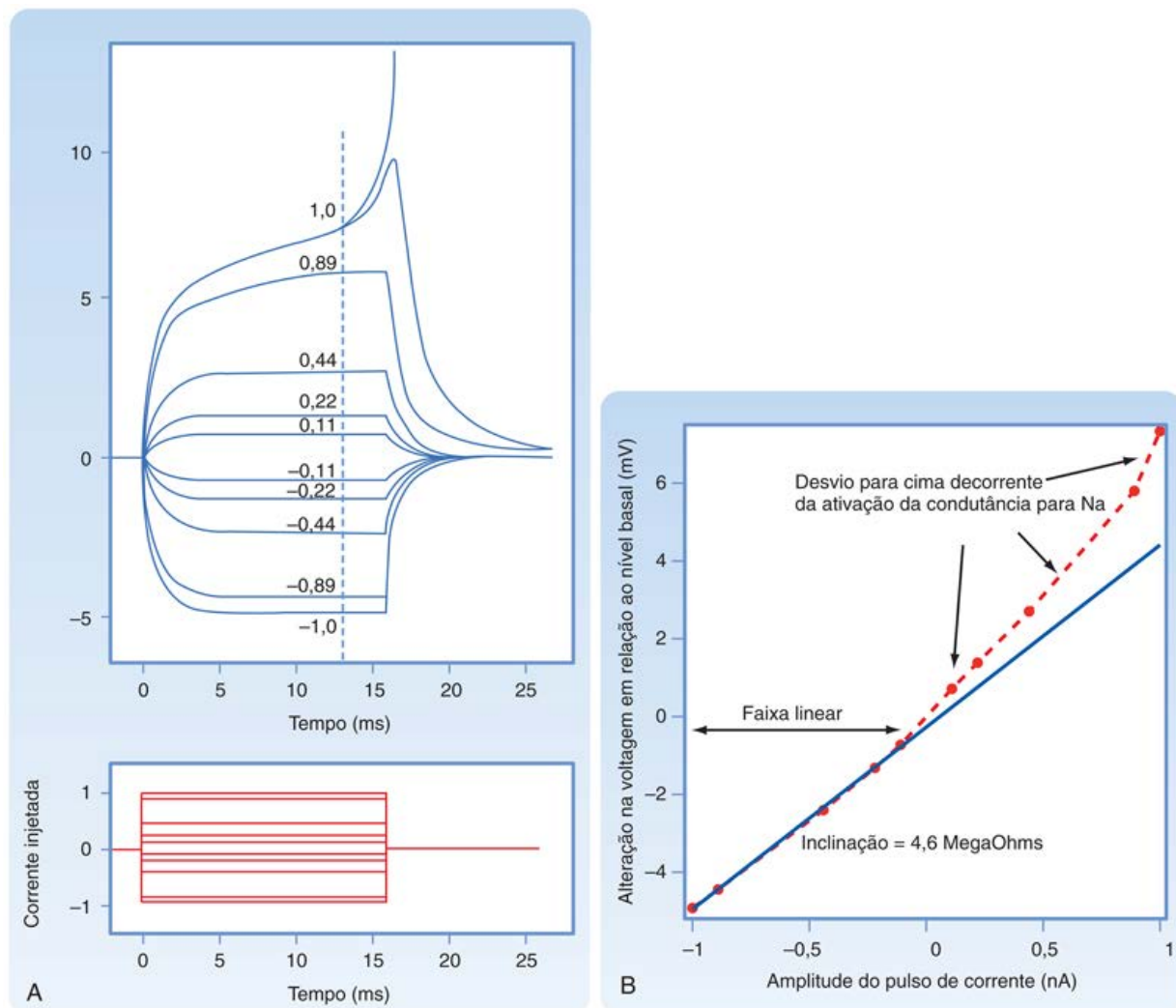


FIG. 5.1 A, Respostas de voltagem de um axônio aos pulsos retangulares de corrente hiperpolarizante (números negativos) ou de corrente despolarizante (números positivos) conforme injetados e registrados a partir de um eletrodo intracelular. As alterações no potencial transmembrana são imagens espelhadas dos pulsos de pequena amplitude. No nível limiar (corrente = 1), existe uma probabilidade de 50:50 de retorno ao potencial de repouso ou de geração de um potencial de ação. Para maior clareza, somente a fase de elevação do potencial de ação é mostrada. B, Gráfico de corrente-voltagem (I-V) derivado dos dados de A. A amplitude do pulso de corrente é representada graficamente no eixo x, enquanto a resposta de voltagem (medida na linha pontilhada) é representada graficamente no eixo y. Observe o desvio em relação à linearidade com grandes despolarizações, o qual é devido à ativação de condutâncias controladas por voltagem. (Redesenhado de Hodgkin AL, Rushton WAH: The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1946;133:444-479.)

Nas respostas aos pulsos de corrente hiperpolarizante, tão logo tenha decorrido um intervalo de tempo longo o bastante desde o início do pulso de corrente para permitir que a voltagem da membrana atinja um platô (essencialmente, várias vezes τ), quase toda a corrente injetada flui por meio da resistência da membrana. Se a diferença entre as voltagens inicial e de estado estacionário versus a amplitude do pulso de corrente for representada graficamente (Fig. 5.1B), pode ser observada uma relação linear entre os pulsos hiperpolarizantes, a qual é exatamente aquela que se espera com base na Lei de Ohm ($V = I \cdot R$) para uma corrente fluindo através de um resistor. A inclinação desta reta ($\Delta V / \Delta I$) é referida como resistência ao sinal de entrada da célula (R_{en}) e é determinada experimentalmente do modo exato como foi descrito. A R_{en} está relacionada com a resistência de membrana (r_m) da célula, porém a relação exata depende da geometria celular e é complexa na maioria dos casos.

Em seguida, note que, embora a corrente seja injetada como pulsos retangulares com elevação vertical e bordas que caem, o formato das respostas de voltagem da membrana logo após os inícios e terminos dos pulsos sofre elevações e quedas mais lentas. Além disso, com relação apenas às respostas aos pulsos de corrente hiperpolarizante e despolarizante de pequena amplitude (Fig. 5.1A), a queda e a elevação da voltagem de membrana têm formatos exponenciais. Isto mostra que a membrana está respondendo a estes pulsos de corrente como um circuito R-C paralelo, ou seja, o estímulo não causa alteração na resistência de membrana nem na capacitância (c_m) e, assim, o curso temporal de elevação e queda da voltagem é o mesmo em todos os casos por ser governado pela mesma constante de tempo (τ) de membrana.

As relações entre voltagem e corrente que acabaram de ser descritas mostram que, dentro de uma determinada faixa de estimulação, a membrana celular em uma região do axônio pode ser modelada por um circuito R-C passivo. Entretanto, este circuito-modelo com apenas um único resistor e um capacitor não considera o fato de os axônios serem estruturas espacialmente estendidas e, por causa disto, a resistência do espaço intracelular constitui um fator significativo no modo como os eventos elétricos ocorridos em uma região afetam outras regiões. Isto significa que, se os axônios não tivessem

resistência intracelular, seu espaço intracelular seria isoelétrico, enquanto as alterações de voltagem, como aquelas que acabaram de ser descritas através de uma parte da membrana axonal, ocorreriam instantaneamente ao longo de todas as regiões. Neste caso, não haveria necessidade de um mecanismo especial (i. e., potencial de ação) para propagar sinais ativamente para adiante pelo axônio. Na realidade, os axônios (e os neurônios em geral) são estruturas espacialmente estendidas dotadas de significativa resistência ao fluxo de corrente por entre diferentes regiões (este é um dos motivos pelos quais a relação entre R_{en} e r_m é complicada). Portanto, é importante saber como a corrente injetada em um ponto ao longo do axônio afeta o potencial de membrana em outros pontos porque isto tanto ajuda a explicar por que os potenciais de ação são necessários como também ajuda a explicar algumas de suas características.

Quando os pulsos de corrente que deflagram somente respostas passivas são passados através da membrana plasmática, o tamanho da alteração no potencial registrado depende da distância entre o eletrodo registrador e o ponto de passagem da corrente (Fig. 5.2). Quanto mais próximo o eletrodo registrador estiver do sítio de passagem da corrente, maior e mais íngreme será a alteração no potencial. A magnitude da alteração no potencial diminui exponencialmente com a distância do sítio de passagem da corrente, e é dito que a alteração no potencial reflete a condução passiva ou eletrotônica. Estas alterações no potencial passivamente conduzidas não se disseminam a grandes distâncias ao longo da membrana antes de se tornarem insignificantes. Como mostrado na Figura 5.2, um sinal eletronicamente conduzido desaparece após uma distância de poucos milímetros. A distância ao longo da qual a alteração no potencial cai para $1/e$ (37%) de seu valor máximo é chamada de constante de comprimento ou constante de espaço (onde “e” é o logaritmo de base natural, que vale 2,7182). Uma constante de comprimento igual a 1 a 3 mm é típica dos axônios de mamíferos, que podem medir mais de 1 m de comprimento, evidenciando a necessidade de um mecanismo para propagar a informação sobre os eventos elétricos gerados no soma para a extremidade do axônio.

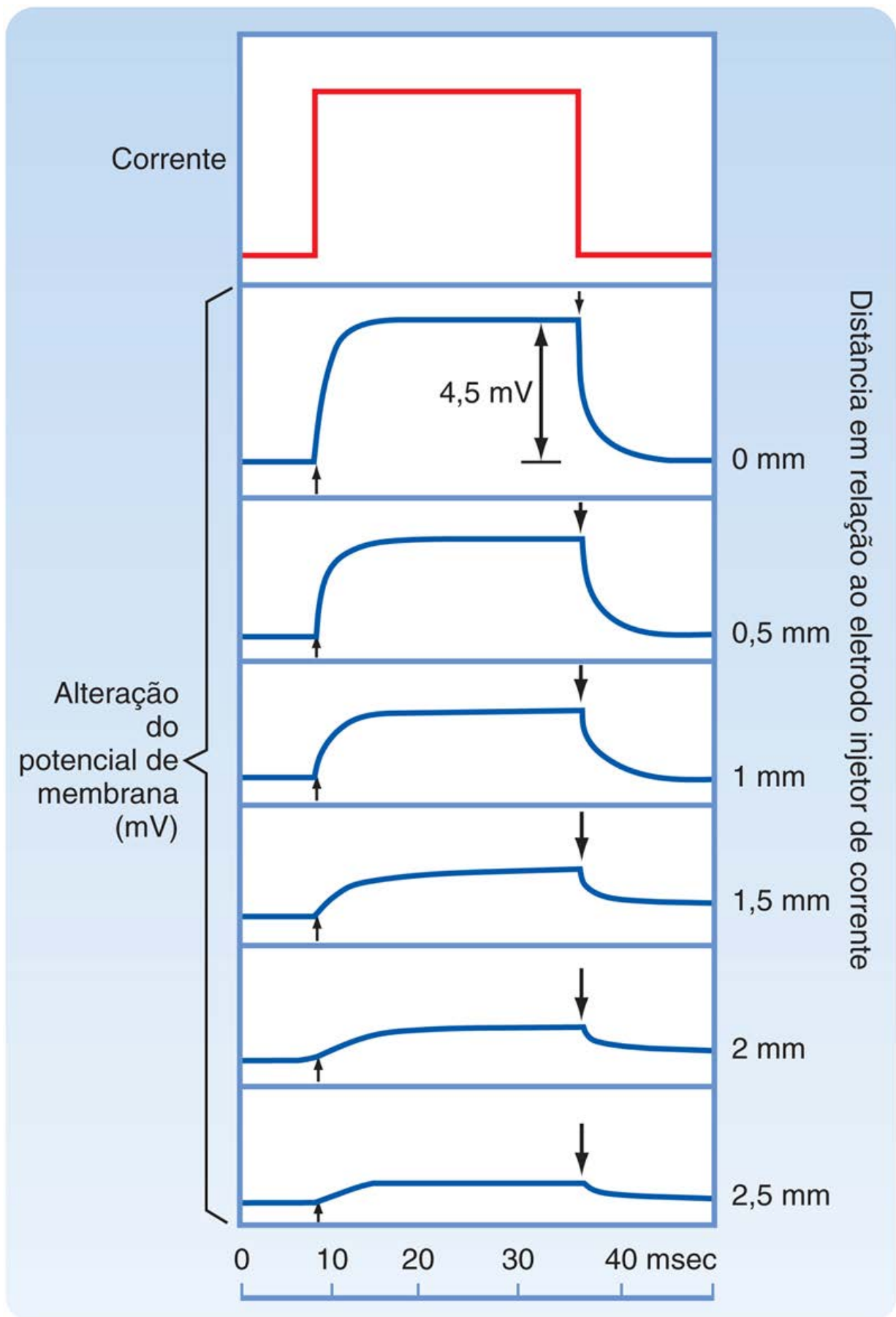


FIG. 5.2 Respostas de um axônio de caranguejo a um pulso de corrente retangular sublimar por um eletrodo de registro extracelular aplicado próximo à sua superfície e localizado a diferentes distâncias do eletrodo injetor de corrente. Conforme o eletrodo de registro é afastado do ponto de estimulação, a resposta do potencial de membrana é mais lenta e menor. (Redesenhado de Hodgkin AL, Rushton WAH: The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1946;133:444-479.)

Segundo a teoria dos cabos, a constante de comprimento pode estar relacionada com as propriedades elétricas do axônio porque as fibras nervosas têm muitas das propriedades de um cabo elétrico. Em um cabo perfeito, o isolamento ao redor do condutor central impede toda a perda de corrente para o meio circundante, por isso um sinal é transmitido ao longo do

cabo sem que haja diminuição da força. Se uma fibra nervosa não mielinizada (discutida adiante) for comparada a um cabo elétrico, a membrana plasmática seria o isolamento e o citoplasma seria o meio condutor central, porém a membrana plasmática não é um isolante perfeito. Deste modo, o espalhamento da corrente depende da razão entre a resistência de membrana e a resistência axial do citoplasma axonal (r_a). Quando a razão $r_m:r_a$ é alta, menos corrente é perdida ao longo da membrana plasmática por unidade de comprimento axonal, o axônio pode funcionar melhor como um cabo, e a distância em que um sinal pode ser eletrotonicamente transmitido sem decaimento significativo é maior. Uma analogia útil é pensar no axônio como uma mangueira de jardim cheia de orifícios. Quanto mais orifícios existirem na mangueira, mais água vazará ao longo de sua extensão (de modo análogo à perda de corrente quando r_m é baixa) e menos água alcançará o bico.

De acordo com a teoria dos cabos, a constante de comprimento pode estar relacionada com a resistência axonal e é igual a $\sqrt{r_m/r_a}$. Esta relação pode ser usada para determinar como as alterações no diâmetro axonal afetam a constante de comprimento e, assim, qual é a variação no decaimento dos potenciais eletrônicos. Um aumento no diâmetro do axônio reduz tanto r_a como a r_m . Entretanto, a r_m é inversamente proporcional ao diâmetro (porque está relacionada com a circunferência do axônio), enquanto a r_a varia inversamente ao quadrado do diâmetro (por estar relacionada com a área de corte transversal do axônio). Portanto, a r_a diminui mais rápido do que a r_m conforme o diâmetro axonal aumenta, e a constante de comprimento, então, aumenta (Fig. 5.3).

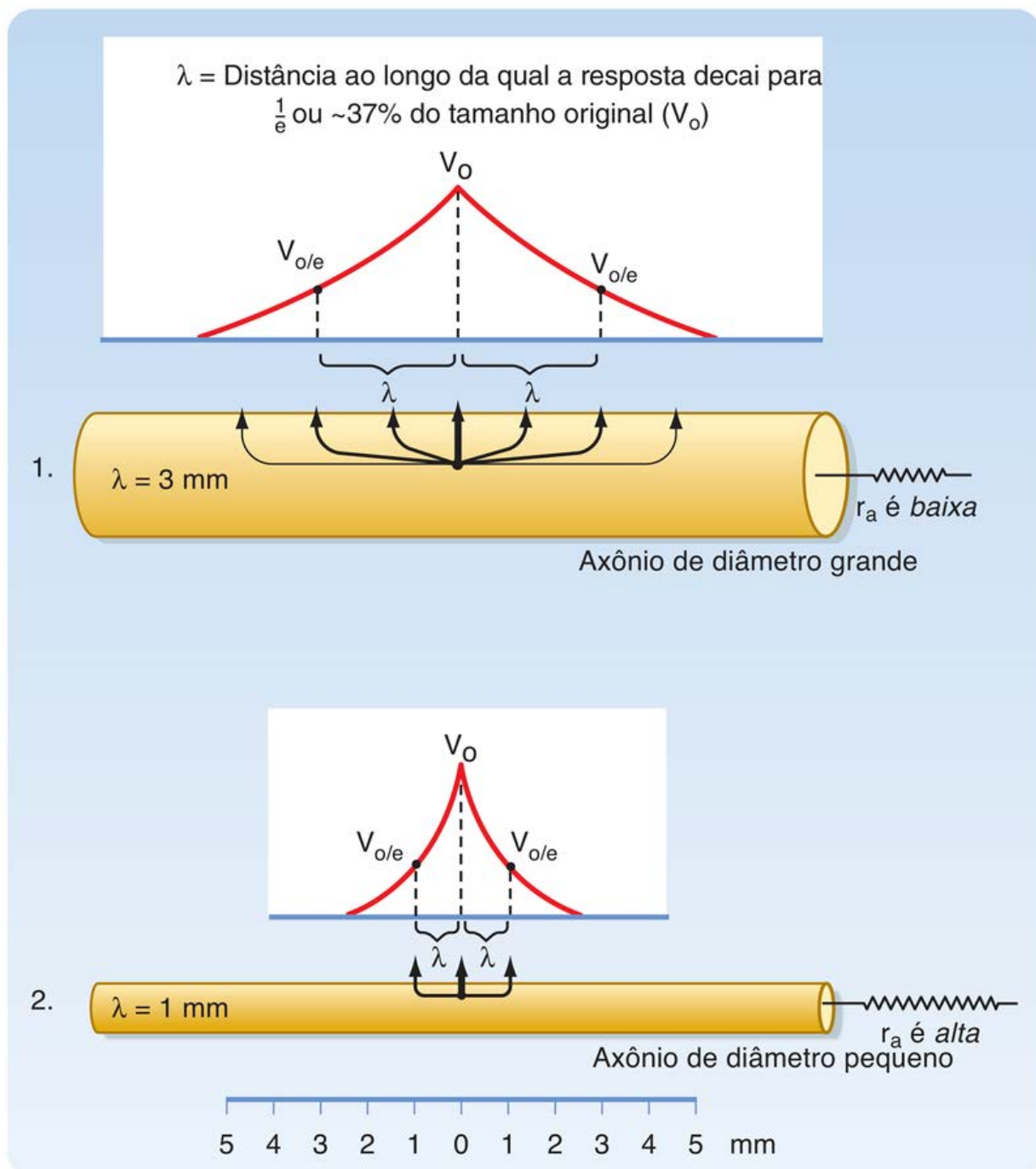


FIG. 5.3 Comparação da Constante de Comprimento com o Diâmetro do Axônio. Observe que o aumento do diâmetro está associado à diminuição da resistência axial do citoplasma axonal (r_a) e ao aumento da constante de comprimento (λ). (Redesenhado de Blankenship J. Neurophysiology, Philadelphia: Mosby; 2002.)

Em resumo, no domínio passivo, a resposta de membrana a estímulos elétricos é essencialmente idêntica àquela de um circuito composto por elementos elétricos passivos, podendo, assim, ser caracterizada pelas constantes de comprimento e de tempo da membrana, as quais determinarão a distância e a velocidade da distribuição dos sinais elétricos de um determinado ponto da célula para outros.

A Resposta Local

Com relação ao experimento mostrado na Figura 5.1, se maiores pulsos de corrente despolarizante forem injetados, a resposta de voltagem da membrana não mais se assemelhará a de um circuito de R-C passivo. Isto é mais facilmente observado com pulsos que deflagram despolarizações logo abaixo ou no potencial de membrana limiar para um potencial de ação, mas falham em evocar um potencial de ação (traçados de 0,89-1; o potencial de membrana limiar pode ser definido como a voltagem em que a probabilidade de evocar um potencial de ação é de 50%). Nestes casos, o formato da resposta de voltagem é alterado em relação ao das respostas passivas porque o estímulo terá modificado suficientemente o potencial de membrana para causar a abertura de numerosos canais de Na^+ sensíveis à voltagem (descrito adiante).

Do mesmo modo, note o desvio ascendente em relação à linearidade para os pontos correspondentes na curva I-V (Fig. 5.1B). A abertura destes canais sensíveis à voltagem altera a resistência da membrana e permite que o Na^+ entre mais facilmente dirigido por seu próprio gradiente eletroquímico. Esta entrada de carga positiva (corrente de Na^+) intensifica a

despolarização ao se somar ao pulso de corrente distribuído pelo eletrodo. A despolarização resultante é chamada de resposta local. A resposta local resulta de alterações ativas nas propriedades da membrana (especificamente, sua condutância de Na^+); enquanto, em uma resposta eletrotônica passiva, a condutância para vários íons permanece constante. Mesmo assim, a resposta local não é autorregenerativa e, novamente, diminui de amplitude com a distância. A alteração nas propriedades da membrana é insuficiente em relação ao que é necessário para gerar um potencial de ação.

Resposta Supraliminar: O Potencial de Ação

As respostas locais aumentarão de tamanho conforme a amplitude do pulso de corrente despolarizante aumenta até o limiar de potencial de membrana ser alcançado, ponto em que é possível ocorrer um tipo diferente de resposta — o potencial de ação (ou disparo). O valor limiar é tipicamente próximo de -55 mV . Normalmente, quando o potencial de membrana excede este valor, um potencial de ação sempre é deflagrado.

A [Figura 5.4](#) mostra o formato típico de um potencial de ação. Quando a membrana é despolarizada além do limiar, a despolarização se torna explosiva e tão grande que o potencial de membrana ultrapassa o zero, é invertido do negativo para o positivo, e se aproxima (contudo sem atingir) do potencial de equilíbrio de Nernst para o Na^+ (E_{Na} ; [Cap. 2](#)). O potencial de membrana então retorna em direção ao potencial de membrana de repouso (repolariza) quase tão rapidamente quanto foi despolarizado e, em geral, hiperpolariza além de seu potencial de repouso (pós-hiperpolarização). A principal fase do potencial de ação (desde o início até o retorno ao potencial de repouso) tem tipicamente a duração de 1 a 2 ms, enquanto a pós-hiperpolarização pode persistir de alguns a até 100 ms, dependendo do tipo de neurônio.

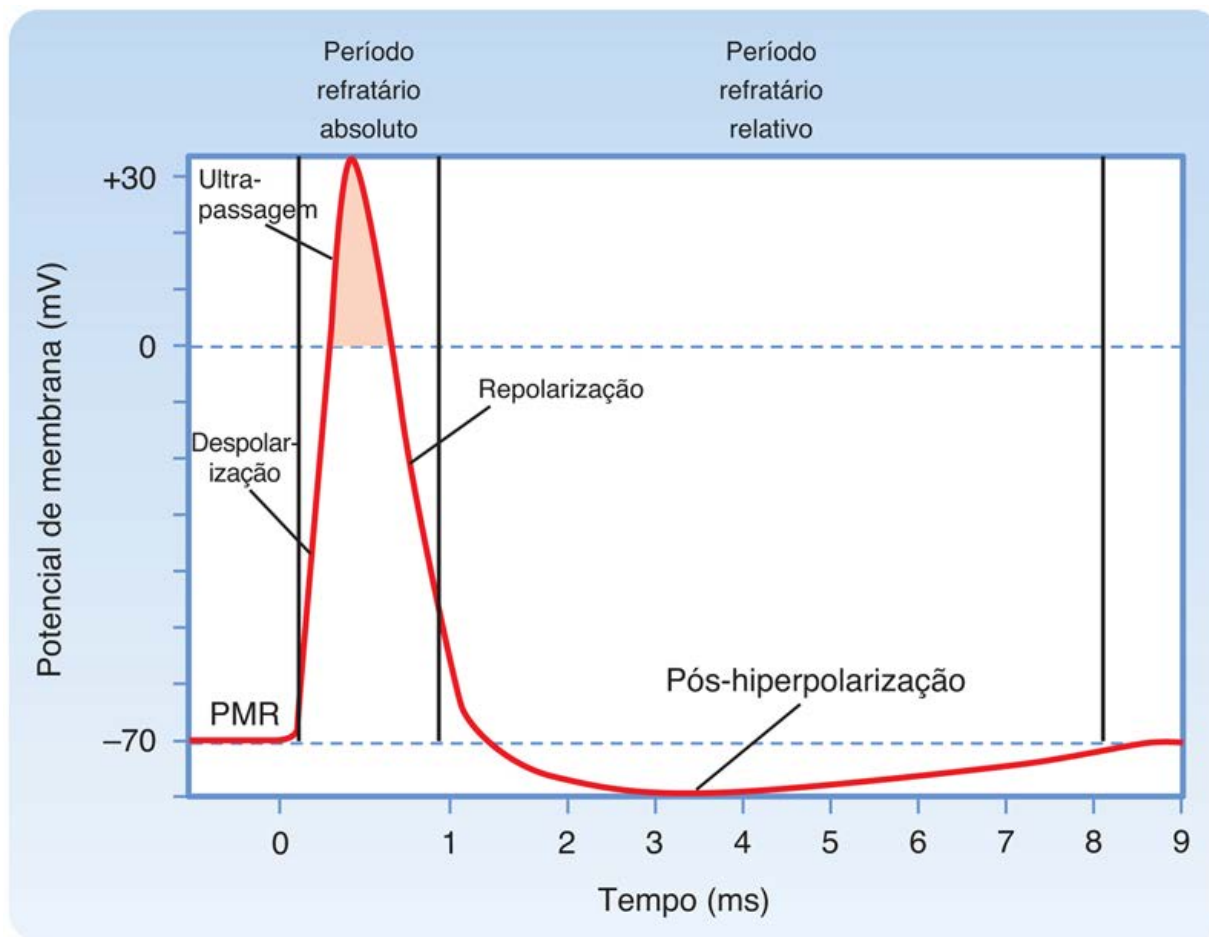


FIG. 5.4 Componentes do Potencial de Ação com Relação ao Tempo e à Voltagem. Os marcadores indicam os períodos refratários absoluto e relativo. Observe que a escala temporal para os primeiros milissegundos foi expandida para maior clareza. PMR, potencial de membrana em repouso. (Redesenhado de Blankenship

J. Neurophysiology. Philadelphia: Mosby; 2002.)

O potencial de ação difere das respostas sublimiar e passiva em três aspectos importantes: (1) é uma resposta de amplitude muito maior, em que a polaridade do potencial de membrana na verdade ultrapassa 0 mV (o interior da célula se torna positivo em relação ao exterior); (2) o potencial de ação geralmente é propagado no sentido descendente ao longo de todo o comprimento do axônio e sem que haja decremento (i. e., mantém seu tamanho e formato por ser regenerado ao seguir pelo axônio); e (3) é uma resposta tudo-ou-nada, implicando que um estímulo normalmente produz ou falha em produzir um potencial de ação completo. Esta natureza tudo-ou-nada contrasta com a natureza graduada das respostas passiva e local, previamente descritas, e com as respostas sinápticas ([Cap. 6](#)).

Bases Iônicas dos Potenciais de Ação

Lembre-se que o potencial de membrana em repouso é determinado primariamente pela média ponderada dos potenciais de Nernst de Na^+ (E_{Na}) e K^+ (E_{K}), como definido pela equação da condutância de corda (Cap. 2). O fator preponderante é a condutância ($g = 1/\text{resistência}$) a cada íon. Em repouso, a condutância para K^+ (g_{K}) é alta comparada à condutância para Na^+ (g_{Na}), de modo que o potencial de membrana de repouso (V_r) está mais próximo de E_{K} ($V_r \approx -70 \text{ mV}$). Entretanto, se as condutâncias relativas destes íons mudassem, isto causaria uma correspondente alteração no potencial de membrana. Um aumento na g_{K} , por exemplo, resultaria na hiperpolarização da membrana, enquanto uma diminuição na g_{K} despolarizaria a membrana porque E_{K} é de aproximadamente -100 mV . Por outro lado, um aumento na g_{Na} despolarizaria a membrana e, se fosse de magnitude suficiente, levaria até mesmo à reversão na polaridade da membrana porque E_{Na} é de aproximadamente $+65 \text{ mV}$.

Um potencial de ação axônico é, na verdade, o resultado de uma sequência rápida de alterações transientes na g_{Na} ou na g_{K} , ou em ambas. Em todos os axônios, há uma breve elevação na g_{Na} seguida de um declínio de volta aos níveis basais. Em alguns axônios, esta alteração na g_{Na} se dá contra uma g_{K} de repouso fixa (devido aos canais de vazamento, os quais não são controlados por voltagem; discutido adiante). Todavia, em muitos outros casos, há alteração da g_{Na} e da g_{K} . Assim, do mesmo modo como o potencial de membrana em repouso, o potencial de ação depende das tendências opostas do (1) gradiente de Na^+ , para trazer o potencial de membrana em repouso para o potencial de Nernst de Na^+ e (2) do gradiente de K^+ para trazer o potencial de membrana em repouso para o potencial de Nernst de K^+ . Entretanto, contrastando com o que ocorre quando o neurônio está em repouso, a razão $g_{\text{K}}/g_{\text{Na}}$ não é constante e muda continuamente. Uma diferença adicional é que, pelo fato de o potencial de membrana estar sendo alterado, há também uma corrente capacitiva, e isto deve ser considerado ao se descrever quantitativamente o potencial de membrana durante um potencial de ação (como corolário, note que a equação da condutância da corda é válida somente quando o potencial de membrana é constante, quando então não há corrente capacitiva).

A fase inicial do potencial de ação (a deflexão positiva do potencial de membrana em direção ao E_{Na}) resulta de um rápido aumento na g_{Na} e, assim, da corrente de Na^+ (I_{Na}). Estas alterações fazem o potencial de membrana se mover rumo ao potencial de equilíbrio para Na^+ . O pico do potencial de ação não atinge o E_{Na} porque a elevação na g_{Na} não é infinita (i. e., a razão $g_{\text{K}}/g_{\text{Na}}$ não cai a zero).

Devido à natureza dos canais de Na^+ envolvidos (descritos adiante), a elevação na g_{Na} com a despolarização é transiente. Além disso, em muitos casos, a despolarização leva a uma elevação na g_{K} . Estes dois fatores fazem a razão $g_{\text{K}}/g_{\text{Na}}$ parar de cair e começar a aumentar. Como resultado, o potencial de membrana é dirigido de volta ao E_{K} e, assim, repolariza no sentido de seu valor de repouso. Nos casos em que a repolarização envolve uma elevação na g_{K} , o potencial de membrana hiperpolariza temporariamente além do seu valor de repouso normal (se a g_{K} não for alterada, a queda na g_{Na} simplesmente faz a membrana voltar ao seu potencial de repouso). Esta pós-hiperpolarização ocorre porque a g_{K} permanece alta por determinado período de tempo após o potencial de ação. Conforme a g_{K} retorna ao seu nível basal, o potencial de membrana retorna ao seu valor de repouso.

Estas alterações na condutância podem ser explicadas pelas propriedades dos canais iônicos de Na^+ e K^+ , descritas a seguir.

Canais e Comportas Iônicos

Os estudos iniciais sobre o mecanismo envolvido nos potenciais de ação indicam que as correntes iônicas passam por canais separados de Na^+ e K^+ , cada um dos quais com características distintas, na membrana celular. Pesquisas subsequentes sustentam esta interpretação. As sequências de aminoácidos das proteínas dos canais e muitas características funcionais e estruturais dos canais atualmente são conhecidas em detalhes.

A estrutura de um canal de Na^+ dependente da voltagem (Fig. 5.5) consiste em quatro subunidades α e duas subunidades β . A subunidade α tem quatro grupos (domínios) repetidos a cada seis hélices transmembrana circundando um poro iônico central. As paredes do poro são parcialmente formadas pelas seis hélices em cada domínio. A maioria dos canais de K^+ controlados por voltagem é composta por quatro subunidades separadas, cada uma das quais consistindo em um polipeptídeo com seis segmentos envolvendo a membrana, o que é similar aos domínios que constituem a subunidade α do canal de Na^+ .

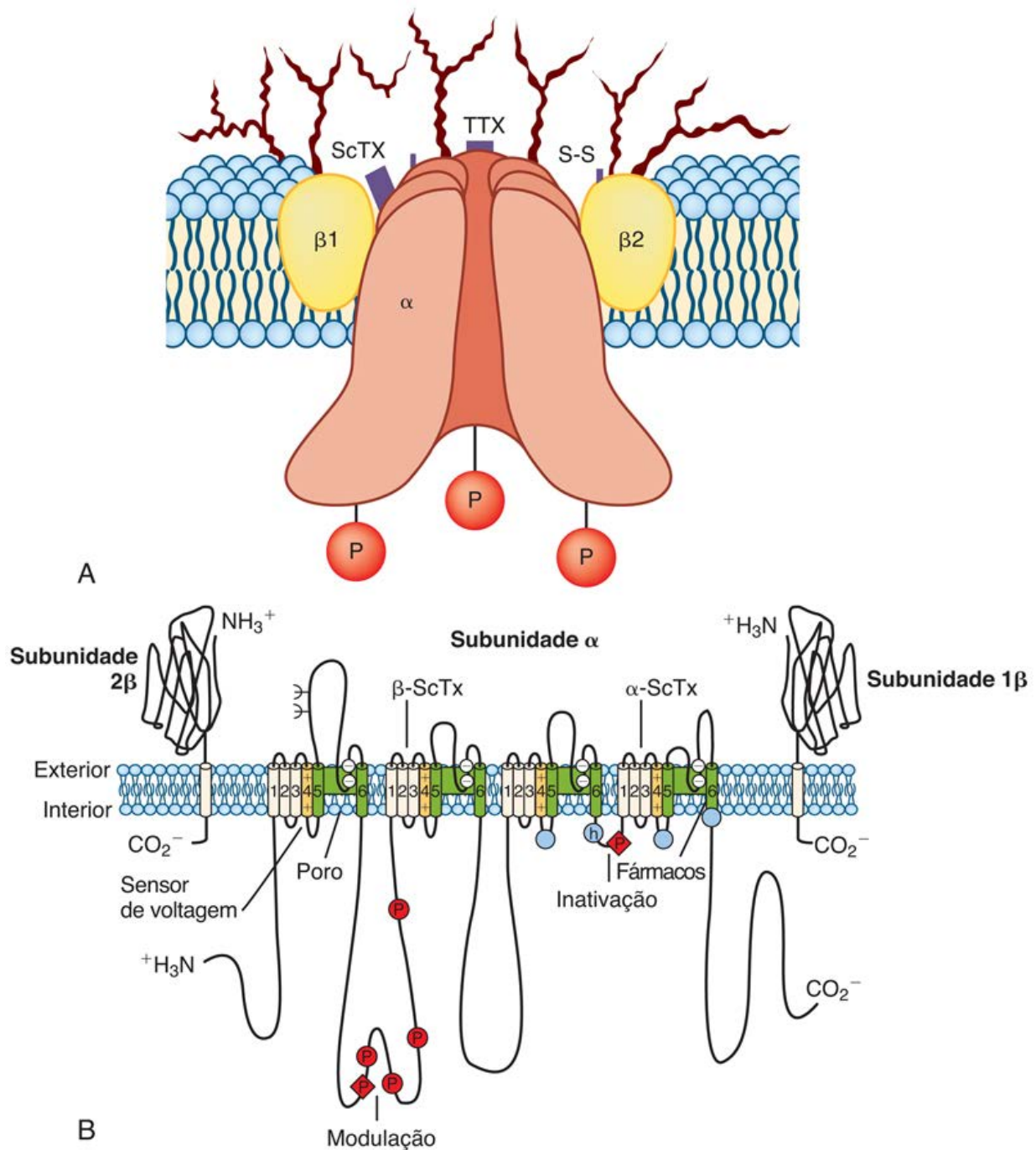


FIG. 5.5 Modelo de Um Canal de Na⁺ Controlado por Voltagem. A, Os elementos maiores em vermelho representam as quatro subunidades α, enquanto os dois elementos em amarelo são as subunidades β com os sítios receptores para a toxina α do escorpião (ScTX) e para a tetrodotoxina (TTX) indicados. B, As subunidades β1 e β2 flanqueando uma subunidade α são mostradas com suas hélices transmembrana. (Redesenhado de Catterall WA: Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. Exp Physiol. 2014;99:35-51.)

Uma característica importante de alguns canais, como aqueles subjacentes ao potencial de ação, é a de que eles são controlados pela voltagem da membrana. Estes canais dependentes da voltagem detectam o potencial ao longo da membrana e, então, atuam abrindo ou fechando o poro de acordo com o potencial de membrana. As comportas são formadas por grupos de resíduos de aminoácidos carregados e a dependência das comportas dos canais de Na⁺ e K⁺ à voltagem pode contribuir para as alterações complexas na g_{Na} e na g_K que ocorrem durante um potencial de ação.

As Características dos Canais de Na⁺ e de K⁺ Explicam as Alterações de Condutância durante o Potencial de Ação

O uso dos registros intracelulares-padrão aliado às técnicas de fixação de voltagem permitiu aos pesquisadores caracterizar as correntes iônicas subjacentes e as alterações de condutância associadas ao potencial de ação. As análises estatísticas detalhadas destes registros também permitiram fazer inferências notáveis acerca da natureza dos canais pelos quais estas correntes de Na⁺ e de K⁺ passavam. O desenvolvimento do patch-recording (registro em um pedaço da membrana), porém,

possibilitou a observação direta do comportamento dos canais individuais. Nesta técnica, um microeletrodo com um formato especial é apoiado na superfície de uma célula e, em seguida, é aplicada uma sucção ao microeletrodo. Como resultado, há a formação de uma vedação de alta resistência entre a membrana e a ponta do microeletrodo (Fig. 5.6A), o que permite registrar a atividade de qualquer canal que esteja no patch de membrana.

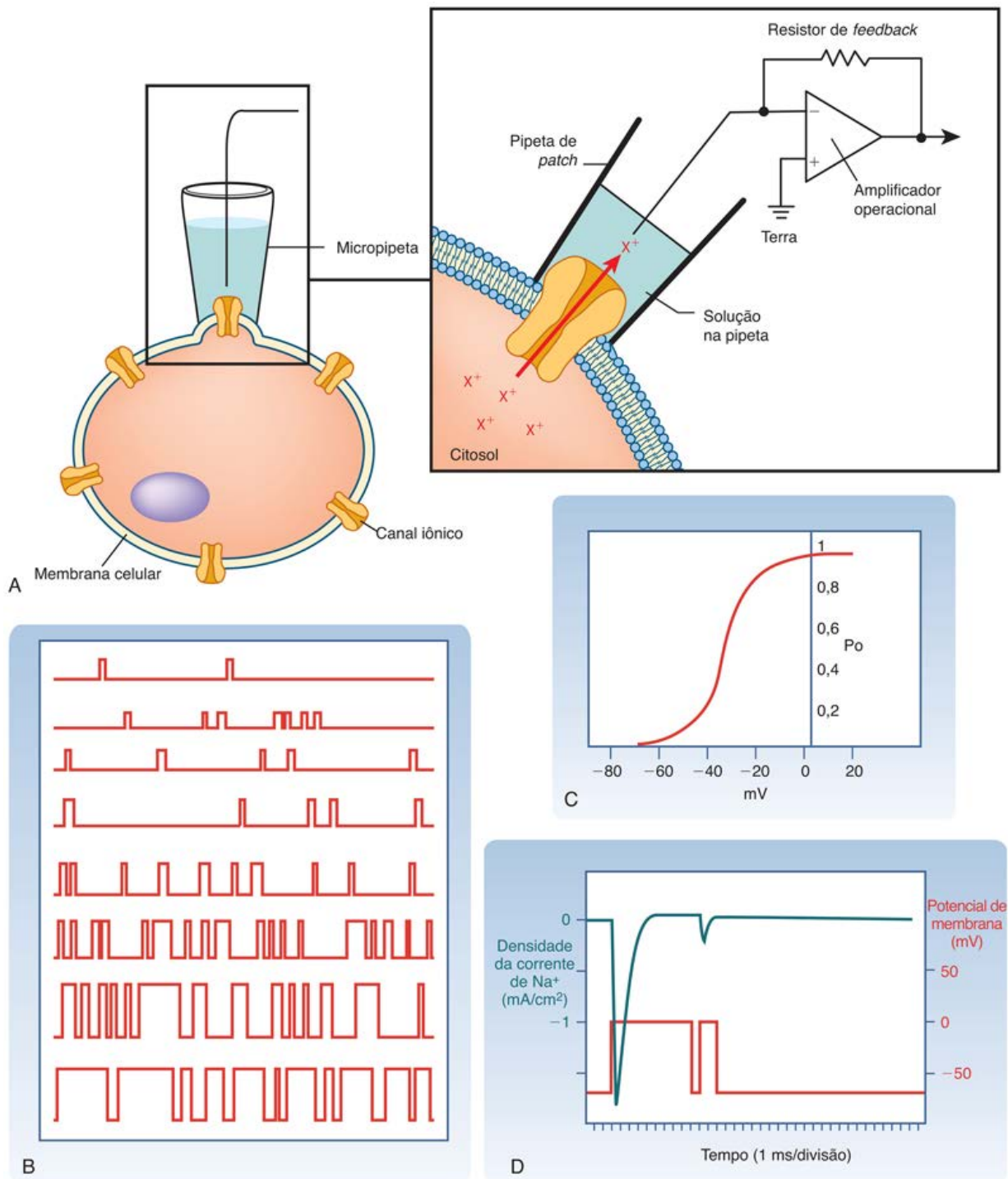


FIG. 5.6 A, Uma micropipeta é apoiada à membrana celular para aplicar sucção suficiente para isolar eletricamente um único canal na ponta da micropipeta. Um amplificador registra a corrente que passa pelo canal. B, Cada linha mostra a corrente que passou por um canal de K⁺ quando este se abriu espontaneamente. Observe que, conforme a voltagem transmembrana é progressivamente despolarizada (de cima para baixo), tanto a probabilidade de o canal se abrir como a amplitude da corrente aumentam. C, Gráfico de probabilidades de abertura do canal versus despolarização da membrana. D, Gráfico de voltagem transmembrana (traçado inferior, escala da direita) e da densidade de corrente a partir de uma população de canais de Na⁺ (traçado superior, escala da esquerda) isolada em um pedaço (patch) similar ao observado em A (exceto que este contém vários canais de Na⁺). Inicialmente, no potencial de repouso, não há fluxo de corrente. Com a despolarização a 0 mV, há uma corrente de Na⁺ para dentro que é cortada até mesmo enquanto a despolarização continua. Isto é devido ao fechamento das comportas de inativação do canal. Após um breve retorno ao potencial de repouso, outra despolarização a 0 mV evoca um fluxo de corrente para dentro, contudo este é menor e mais breve porque ainda não houve tempo para a maioria das comportas de inativação lentas reabrir. (B, C e D são redesenhos de <http://www.physiologymodels.info/electrophysiology>.)

Os registros em um pedaço da membrana mostram que muitos canais iônicos são acionados espontaneamente entre os estados de condutância aberto e fechado quando têm comportas que abrem e fecham a entrada para o poro. No caso dos canais controlados por voltagem, a comporta é sensível à voltagem através da membrana e, assim, o tempo que uma comporta permanece em cada estado é uma função probabilística do potencial de membrana. Um registro em um pedaço da membrana de um canal de K^+ demonstra este comportamento probabilístico (Fig. 5.6B). Conforme o potencial de membrana é fixado em níveis mais despolarizados, o canal passa mais tempo no estado aberto, refletindo a dependência da voltagem da probabilidade de abertura do canal (Fig. 5.6C). Ainda, a amplitude da corrente no estado aberto aumenta com o nível de despolarização e isto ocorre porque a força condutora para K^+ é maior em níveis mais despolarizados (i. e., o potencial de membrana está mais distante do potencial de Nernst de K^+).

O comportamento de um canal de Na^+ é mais complexo do que o de um canal de K^+ . Assim como o canal de K^+ , o canal de Na^+ tem uma comporta dependente da voltagem (comporta de ativação) cuja probabilidade de ser aberta aumenta com a despolarização. Entretanto, diferentemente dos canais de K^+ , com despolarização mantida, os canais de Na^+ somente abrem no início da despolarização e, então, permanecem fechados. Isto sugere que os canais de Na^+ têm uma segunda comporta (comporta de inativação), cuja probabilidade de ser aberta diminui conforme a membrana é despolarizada. Sendo assim, qualquer corrente de Na^+ conduzida por estes canais será transiente (Fig. 5.6D) porque o mesmo estímulo aumenta ambas as probabilidades: a de que a comporta de ativação venha a se abrir e a de que a comporta de inativação venha a se fechar. Note que o canal de Na^+ , portanto, apresenta dois estados fechados — um em que a comporta de ativação está fechada e o canal é dito “fechado”, e outro em que a comporta de inativação está fechada e o canal é referido como “inativado”. O motivo que leva o canal a ser chamado “inativado” quando a segunda comporta fecha é que, uma vez fechado, este permanecerá assim até a membrana ser repolarizada. Por outro lado, a comporta de ativação pode abrir e fechar em todos os potenciais de membrana, mas com probabilidades diferentes.

Uma vez conhecido o comportamento da comporta dos canais de Na^+ e de K^+ , podemos entender como o potencial de ação é gerado pela interação destes canais (a seguir, consideramos que ambas, g_{Na} e $g_{K'}$, são alteradas durante o potencial de ação). Como já mencionado, o potencial de ação começa com uma rápida elevação na condutância para Na^+ (g_{Na} ; Fig. 5.7). Este aumento na condutância para Na^+ reflete a abertura de muitos canais de Na^+ em resposta à despolarização. Os canais abertos permitem o influxo de íons Na^+ e o efeito desta corrente é despolarizar ainda mais a membrana. Note que isto constitui uma alça de retroalimentação positiva, a qual responde pela natureza explosiva do potencial de ação: a corrente de Na^+ despolariza a membrana e isto causa a abertura de mais canais de Na^+ que, por sua vez, aumentam a corrente de Na^+ . Em resumo, a abertura dependente da voltagem dos canais de Na^+ e a ação despolarizante da corrente de Na^+ são responsáveis pela fase de elevação do potencial de ação.

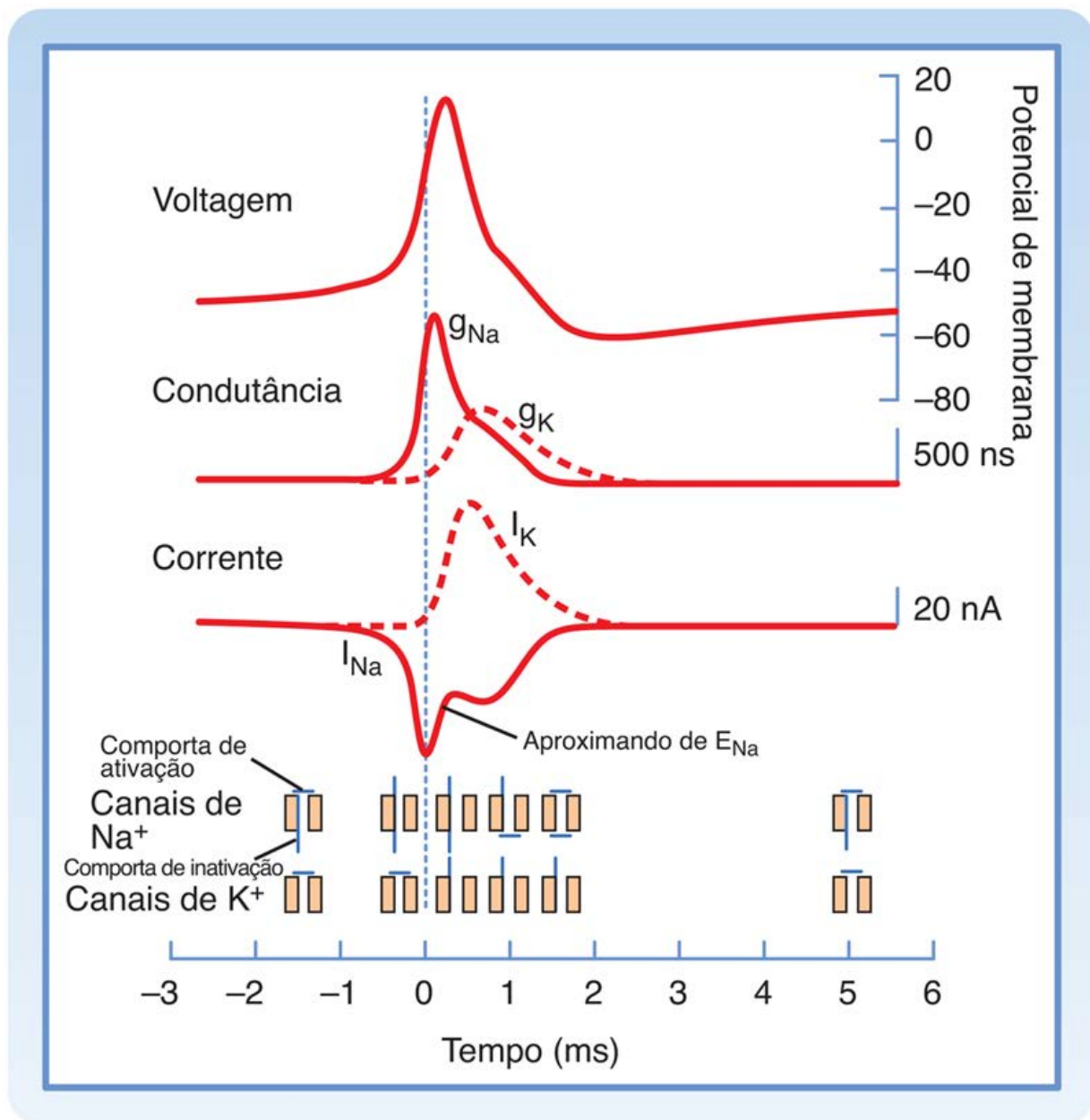


FIG. 5.7 O Potencial de Ação, A Condutância e As Correntes Subjacentes ao Potencial de Ação em Relação ao Tempo. Observe que a condutância aumentada para Na^+ (g_{Na}), bem como seu fluxo para dentro, está associada à fase de elevação do potencial de ação, enquanto o aumento mais lento na condutância para K^+ (g_K), bem como seu fluxo para fora, está associado à repolarização da membrana e à pós-hiperpolarização. A redução na corrente de Na^+ (I_{Na}) antes do pico do potencial de ação (ainda que a g_{Na} ainda esteja alta) é devida à inativação dos canais de Na^+ . (Redesenhado de Squires LR, et al: Fundamental Neuroscience, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002.)

O fim da fase de elevação e a subsequente fase de queda (repolarização) do potencial de ação resultam de dois processos: uma diminuição na g_{Na} e um aumento na g_K . A elevação na g_K é simplesmente uma consequência da despolarização da membrana, a qual aumenta a probabilidade de o canal de K^+ vir a se abrir. A diminuição na g_{Na} resulta de dois fatores. Primeiramente, os canais de Na^+ são inativados como resultado do fechamento da comporta de inativação com a despolarização. Diferentemente da comporta de ativação, que pode ser acionada até mesmo quando a membrana é despolarizada, a comporta de inativação, uma vez fechada, permanece fechada até que haja uma repolarização significativa. O segundo fator é que, conforme a razão g_K/g_{Na} aumenta (como resultado da inativação dos canais de Na^+ e da abertura dos canais de K^+), a membrana começa a repolarizar e esta repolarização atua desligando a comporta de ativação do canal de Na^+ . O fechamento de ambos os canais de Na^+ e de K^+ controlados por voltagem durante a fase de queda traz a membrana de volta ao seu estado de repouso. Se apenas os canais de Na^+ se abrissem durante o potencial de ação (como ocorre em alguns axônios), a membrana simplesmente retornaria ao seu potencial de repouso. Se os canais de K^+ controlados por voltagem também se abrissem durante o potencial de ação, haveria uma pós-hiperpolarização como resultado do fechamento lento dos canais de K^+ em resposta à hiperpolarização.



Ao nível celular

O conhecimento da estrutura molecular dos canais tem ampliado a compreensão das suas propriedades. Por exemplo, a maioria dos canais é altamente seletiva para um íon em particular. Primeiro, se as paredes do canal forem revestidas com cargas positivas ou negativas, então cátions ou ânions poderão ser excluídos. Entretanto, a maioria dos canais também é seletivamente permeável a diferentes íons de mesma carga. Esta seletividade adicional parece ser resultado da necessidade de os íons se tornarem desidratados ao atravessarem a parte mais estreita de um canal, conhecida como filtro de seletividade. Íons em solução são hidratados (circundados por uma camada de moléculas de H_2O) e o raio desta camada de solvatação (hidratação) é diferente para cada tipo de íon. Nos canais de Na^+ e K^+ , para tornar a desidratação energeticamente possível, o poro do canal é revestido por aminoácidos negativamente polarizados com uma geometria específica que substituem moléculas de água. Esta substituição, todavia, requer estreita correspondência entre o tamanho do filtro e a camada de solvatação do íon. Como cada íon tem uma camada de tamanho diferente, um canal em particular permitirá melhor a passagem de uma determinada espécie iônica em particular.



Ao nível celular

A tetrodotoxina (TTX), um dos venenos mais potentes conhecidos, bloqueia especificamente o canal de Na^+ . A TTX se liga ao lado extracelular do canal de sódio (Fig. 5.5A). O tetraetilamônio (TEA^+), outro veneno, bloqueia os canais de K^+ . O TEA^+ entra no canal de K^+ a partir do lado citoplasmático e bloqueia o canal por não conseguir atravessá-lo. Os ovários de certas espécies de peixe-balão, também conhecido como baiacu, contêm TTX. A carne crua desse peixe é uma iguaria altamente apreciada no Japão. Os apreciadores de baiacu gostam do entorpecimento e do formigamento dos lábios causados pelas minúsculas concentrações de TTX presentes no peixe. Os chefs especializados em sushi são treinados para remover os ovários com segurança e têm licença concedida pelo governo para preparar o baiacu. Apesar destas precauções, várias pessoas morrem a cada ano em consequência da ingestão de baiacu preparado de modo inadequado para consumo.

A saxitoxina é outro bloqueador de canais de Na^+ produzido por dinoflagelados avermelhados que são responsáveis pelas conhecidas marés vermelhas. Os mariscos comem dinoflagelados e concentram saxitoxina em seus tecidos. Um indivíduo que ingere estes mariscos pode desenvolver paralisia com ameaça à vida 30 minutos após a refeição.

Acomodação

Quando um nervo é despolarizado muito lentamente, o limiar normal pode ser ultrapassado sem que haja disparo de um potencial de ação. Este fenômeno é chamado de acomodação. Ambos os canais de Na^+ e de K^+ estão envolvidos na acomodação. Em resposta à despolarização da membrana, a g_{Na} primeiramente aumenta e, em seguida, após um curto intervalo de tempo, diminui. Isto se deve à abertura das comportas de ativação e ao fechamento das omportas de inativação dos canais de Na^+ . Normalmente, a despolarização da membrana até o limiar ou além deflagra um potencial de ação. No entanto, a despolarização explosiva do potencial de ação somente pode ocorrer se um número crítico de canais de Na^+ forem recrutados. Assim, se uma célula é lentamente despolarizada, os canais de Na^+ podem se tornar inativados mesmo que não ocorra um potencial de ação, e o conjunto de canais de Na^+ não inativados disponíveis (i. e., canais no estado fechado) pode ser reduzido ao ponto em que um estímulo pode não se capaz de recrutar um número suficiente de canais de Na^+ para gerar um potencial de ação. Um fator adicional que leva à acomodação é a lenta abertura dos canais de K^+ em resposta à despolarização. A g_K aumentada tende a se opor à despolarização da membrana e isto a torna ainda menos propensa a disparar um potencial de ação.

Períodos Refratários

Quando está refratária, uma célula é totalmente incapaz de disparar um potencial de ação ou requer uma estimulação muito mais forte do que o usual para fazê-lo. Durante grande parte do potencial de ação, a célula permanece totalmente refratária porque não disparará outro potencial de ação, não importa o quão fortemente venha a ser estimulada. Este período refratário absoluto (Fig. 5.4) ocorre quando uma fração ampla dos canais de Na^+ estão inativados e, portanto, não podem ser reabertos até a membrana ser repolarizada. Durante este período, o número crítico de canais de Na^+ requerido para produzir um potencial de ação não pode ser recrutado.



Na clínica

Em um distúrbio hereditário chamado paralisia hipercalêmica primária, os pacientes têm episódios de contrações musculares espontâneas e dolorosas seguidos de períodos de paralisia dos músculos afetados. Estes sintomas são acompanhados de $[K^+]$ elevada no plasma e no líquido extracelular. Alguns pacientes com este distúrbio têm mutações envolvendo canais de Na^+ controlados por voltagem que resultam em diminuição da taxa de inativação por voltagem. Isto leva a potenciais de ação mais duradouros nas células musculares esqueléticas, bem como ao efluxo aumentado de K^+ durante cada potencial de ação, o qual pode elevar a $[K^+]$ extracelular.

A elevação da $[K^+]$ extracelular causa despolarização das células musculares esqueléticas. Inicialmente, a despolarização aproxima estas células do limiar e, deste modo, torna-se mais provável a ocorrência espontânea de potenciais de ação e contrações. Conforme a despolarização das células se acentua, as células ficam refratárias porque números crescentes de canais de Na^+ se tornam inativados. Em consequência, as células se tornam incapazes de disparar potenciais de ação e de contrair em resposta a potenciais de ação em seus axônios motores.

Durante a última parte do potencial de ação e durante o período de pós-hiperpolarização, a célula consegue disparar um segundo potencial de ação; contudo, é necessário um estímulo mais intenso do que o normal. Este período é chamado de período refratário relativo. No início do período refratário relativo, antes do potencial de membrana retornar ao nível do potencial de repouso, alguns canais de Na^+ continuam inativados, porém há o suficiente no estado aberto (e, portanto, têm o potencial de abrir quando a membrana é despolarizada) para sustentar a geração de um potencial de ação, caso venham a ser estimulados a se abrirem. Entretanto, é necessário um estímulo mais forte do que o normal para recrutar o número crítico de canais de Na^+ requerido para deflagrar um potencial de ação (i. e., a redução no número total de canais de Na^+ disponíveis é contraposta pela probabilidade crescente de abertura). No decorrer de todo o período refratário relativo, a condutância para K^+ está elevada e opondo-se à despolarização da membrana. Este aumento na condutância para K^+ continua ao longo de toda a pós-hiperpolarização e é responsável pela maior parte da duração do período refratário relativo.

Condução dos Potenciais de Ação

A transmissão de informações ao longo das vias neuronais é fundamental para a função do sistema nervoso. Para tanto, os neurônios geram potenciais de ação que se propagam ao longo da extensão de seus axônios sem que haja decremento de tamanho para deflagrar a liberação do neurotransmissor a partir dos terminais pré-sinápticos. O modo como os potenciais são propagados ao longo do axônio e como as características do axônio afetam esta propagação são discutidos nesta seção. O modo como deflagram a liberação do transmissor é discutido no [Capítulo 6](#).

Potencial de Ação como Sinal de Autorreforço

A condução passiva não transportará um sinal de uma extremidade do axônio a outra, a menos que o axônio seja muito curto (i. e., da ordem de sua constante de comprimento), porque os sinais passivamente conduzidos diminuem rapidamente de tamanho à medida que se distanciam de sua origem. Existem neurônios com axônios curtos assim (p. ex., na retina do olho, a distância de um neurônio ao próximo é tão pequena que a condução eletrotônica passiva é suficiente). No entanto, na maioria dos casos, os axônios são muitas vezes mais longos do que suas constantes de comprimento. De fato, podem chegar a medir mais de 1 m de comprimento (p. ex., axônios dos motoneurônios), centenas de vezes portanto a constante de comprimento. Mesmo assim, se os pesquisadores tiverem que fazer registros a partir de pontos situados ao longo de um axônio típico, constatarão que o potencial de ação chega em pontos sucessivos seguindo ao longo do axônio com formato e tamanho permanecendo constantes. Isto ocorre porque o potencial de ação se autorregenera ao ser conduzido ao longo da fibra e, assim, diz-se que é ativamente propagado.

A [Figura 5.8](#) mostra como, em uma resposta local, a corrente que flui através de uma parte da membrana causa a despolarização da membrana adjacente. A mesma coisa acontece quando os canais de Na^+ são abertos por um potencial de ação em um sítio ao longo do axônio, exceto que, neste caso, a corrente será intensa o bastante para despolarizar as áreas em ambos os lados quando o limiar for atingido e, assim, gerar potenciais de ação nestas áreas vizinhas. A corrente de influxo de Na^+ nestas áreas pode então fornecer a corrente para despolarizar suas adjacências além do limiar de modo a estas poderem, por sua vez, gerar potenciais de ação, e assim por diante. Em resumo, a propagação do potencial de ação ao longo de um axônio envolve ciclos recorrentes de despolarização para fornecer um fluxo de corrente local suficiente para a geração de um potencial de ação em uma região adjacente da membrana celular. Assim, diz-se que o potencial de ação é propagado adiante no axônio com “novos” potenciais de ação sendo gerados ao longo de seu comprimento. Neste sentido, o potencial de ação pode ser propagado ao longo de toda a extensão do axônio e, ao mesmo tempo, reter os mesmos tamanho e formato.

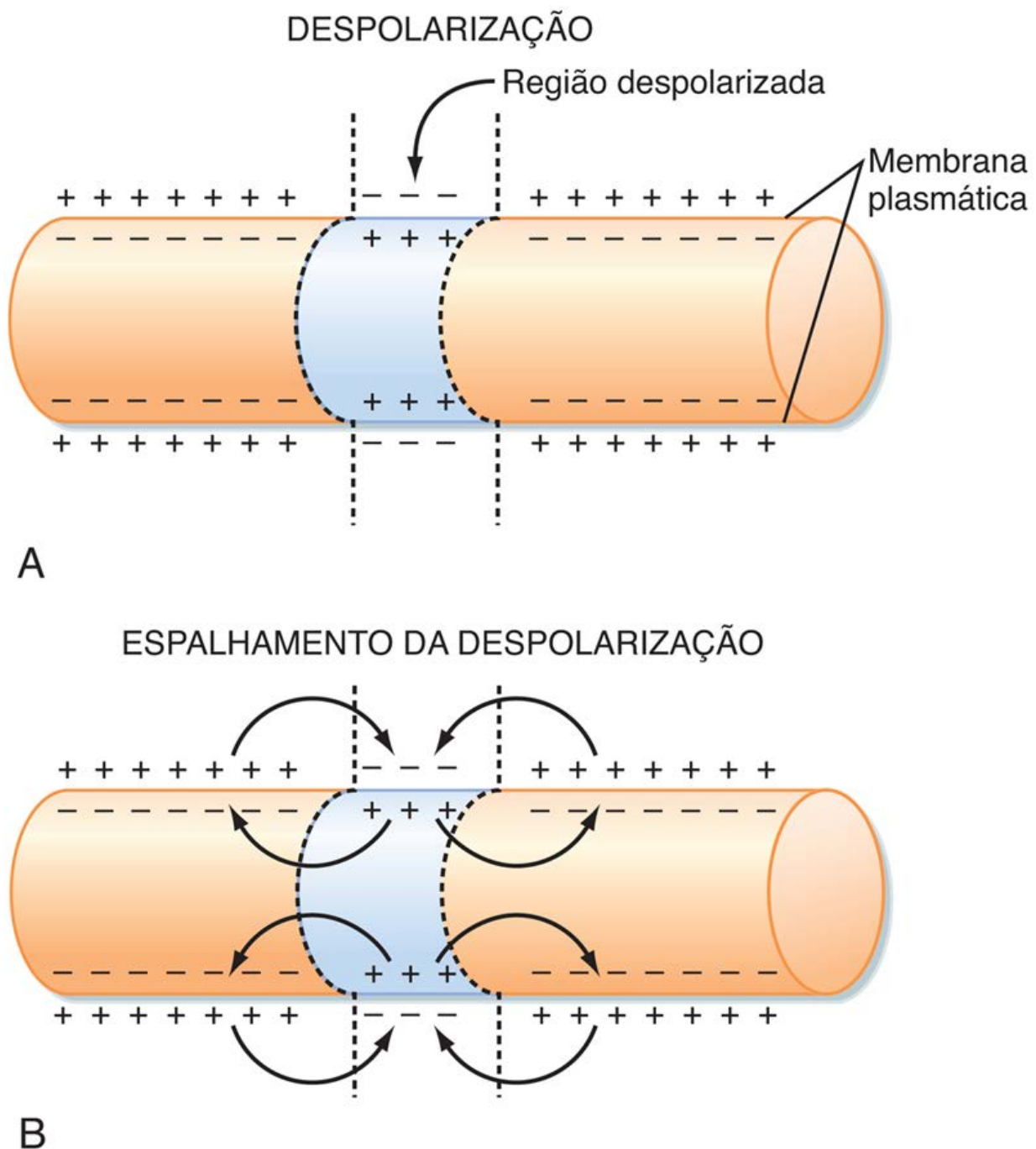


FIG. 5.8 Mecanismo de Espalhamento Eletrotônico da Despolarização. A, Reversão da polaridade da membrana que ocorre com a despolarização local. B, As correntes locais que fluem para despolarizar áreas adjacentes da membrana e permitem a condução da despolarização.

Normalmente, os potenciais de ação são gerados primeiro no segmento inicial do axônio (i. e., onde o axônio está preso ao corpo celular neuronal ou dendrito proximal) e, então, conduzidos para a extremidade terminal. A razão para isto é que o segmento inicial tem altíssima densidade de canais de Na^+ dependentes da voltagem e, assim, tem limiar de disparo mais baixo do que o soma ou os dendritos. No entanto, os axônios não são inerentemente condutores unidirecionais. Por exemplo, como implicado pelos circuitos locais mostrados na [Figura 5.8](#), um potencial de ação gerado por uma despolarização no meio de um axônio é conduzido simultaneamente em ambas as direções a partir de seu sítio de iniciação.

Por que um potencial de ação que começa no segmento inicial não é propagado em ambas as direções? De fato, essa propagação ocorre. Além de ser propagada para adiante no axônio, a corrente que flui do segmento inicial de volta para o soma pode causar a geração de um disparo no soma porque este também tem canais de Na^+ dependentes da voltagem. Não ocorrem potenciais adicionais “retropropagados” a partir do axônio, assim como o disparo somático não faz o segmento inicial do axônio disparar uma segunda vez (e, desse modo, enviar outro potencial ao longo do axônio e iniciar um ciclo de repetição). Isto não acontece porque o período refratário da membrana torna qualquer área que já tenha exibido um potencial de ação incapaz de disparar um segundo potencial por um breve período. Do mesmo modo que um disparo que começou no segmento inicial segue ao longo do axônio, a corrente que flui no sítio do disparo despolariza a membrana em ambos os lados deste sítio. Entretanto, o sítio mais próximo do corpo celular, que recém-disparou um potencial, não consegue responder a esta despolarização porque os canais de Na^+ ainda estão inativos. No momento em que os canais de Na^+ são reativados (retornaram ao estado fechado e são capazes de se abrir), a despolarização da membrana no sítio terá

terminado (porque o potencial de ação dura apenas ≈ 1 ms). Deste modo, a comporta de inativação do canal de Na^+ não só ajuda a determinar a duração do potencial de ação, como também é responsável por sua propagação singular e unidirecional a partir da sua origem no segmento inicial.

A Velocidade de Condução do Potencial de Ação Está Correlacionada com o Diâmetro do Axônio

A velocidade de condução em uma fibra nervosa é determinada pelas propriedades elétricas do citoplasma e da membrana plasmática que circunda a fibra, bem como por sua geometria. Nas fibras não mielinizadas, a velocidade de condução é proporcional à raiz quadrada do diâmetro da sua secção transversal (Fig. 5.9). Este efeito está relacionado com as alterações ocorridas na r_a e na r_m com o diâmetro. À medida que o diâmetro de uma fibra aumenta, a r_a diminui com o quadrado do diâmetro enquanto a r_m aumenta apenas linearmente com o diâmetro. Como resultado, a resistência ao fluxo de corrente ao longo do axônio diminui mais do que ao longo da membrana. Isto aumenta a constante de comprimento (Fig. 5.3), ou seja, uma quantidade maior da corrente que entra em um sítio é distribuída às regiões adjacentes do axônio, levando estas regiões ao limiar mais rapidamente e, assim, fazendo o potencial de ação ser conduzido mais rapidamente ao longo das fibras com diâmetros maiores.

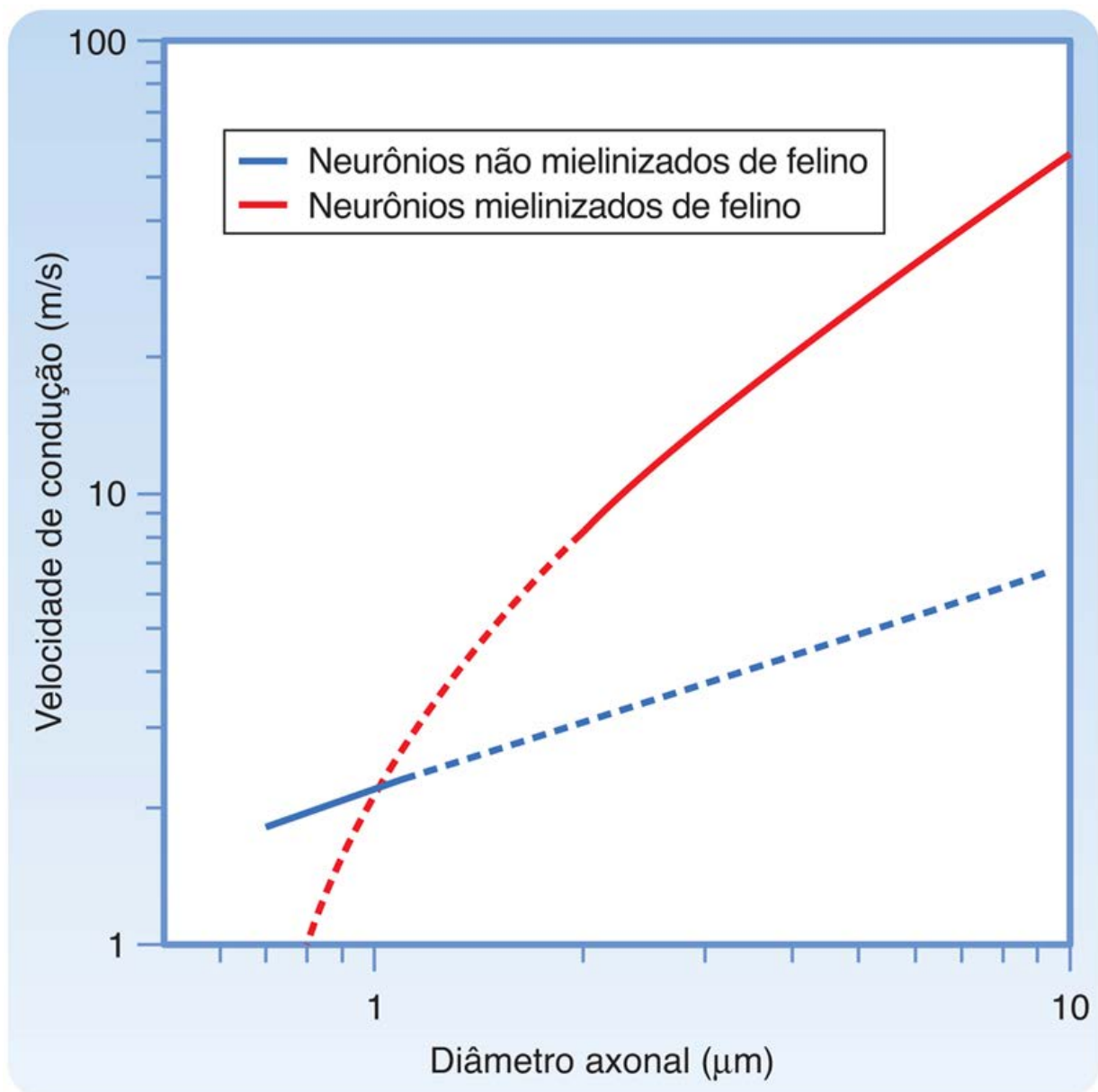


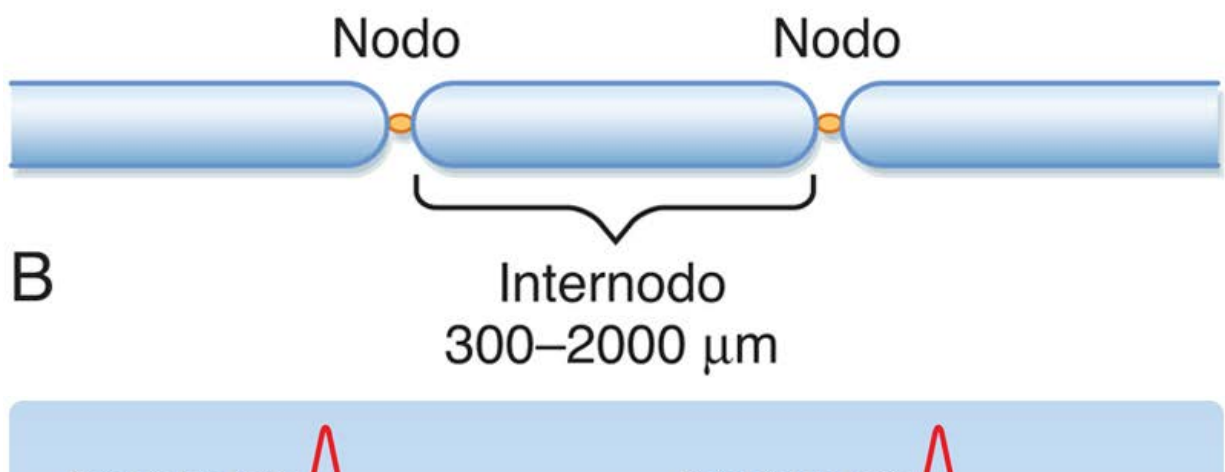
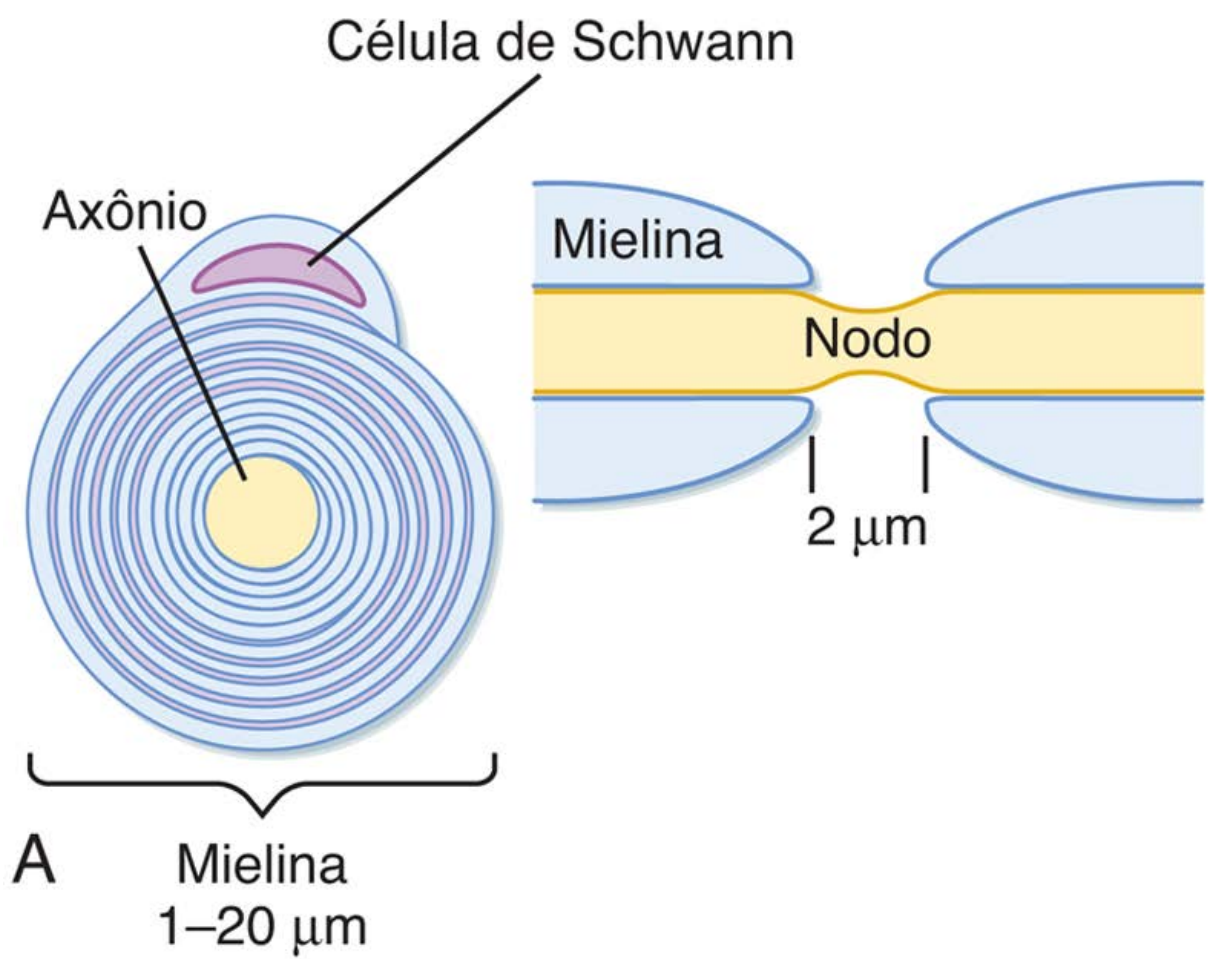
FIG. 5.9 Velocidades de condução de axônios não mielinizados (azul) e mielinizados (vermelho) de um felino em função do diâmetro axonal. As linhas sólidas representam os dados medidos. As linhas pontilhadas representam extrapolações que mostram a vantagem da mielinização em relação ao simples aumento do diâmetro axonal como um mecanismo de velocidade de condução aumentada. (De Schmidt-Nielsen K. *Animal Physiology: Adaptation and Environment*. 5th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1997.)

Entretanto, aumentar o diâmetro também aumenta a área de superfície da membrana plasmática sobre a qual as cargas negativas internas e as cargas positivas externas são mantidas umas em relação com as outras. Descarregar esta capacitância

aumentada tende a retardar a condução e mitigar o aumento da velocidade de condução ganho via aumento do diâmetro.

A Mielinização Aumenta Bastante a Velocidade de Condução

Nos vertebrados, muitas fibras nervosas são revestidas com mielina, e tais fibras são ditas mielinizadas. A mielina consiste em membranas plasmáticas de células de Schwann (no sistema nervoso periférico) ou de oligodendroglia (no sistema nervoso central [SNC]), que envolvem e isolam a fibra nervosa (Fig. 5.10A e B). A bainha de mielina consiste em mais de 100 camadas de membrana plasmática de células gliais. Espaços com largura de 1 a 2 μm , conhecidos como nodos de Ranvier, separam a bainha de uma célula de Schwann (ou oligodendrócito) da de outra. Com exceção daqueles de menor diâmetro, o axônio mielinizado tem velocidade de condução muito maior do que a de uma fibra não mielinizada de mesmo calibre porque a bainha de mielina aumenta a efetiva resistência de membrana do axônio, diminui a capacitância da membrana do axônio e limita a geração de potenciais de ação aos nodos de Ranvier. Em resumo, a mielinização altera significativamente as propriedades elétricas do axônio.



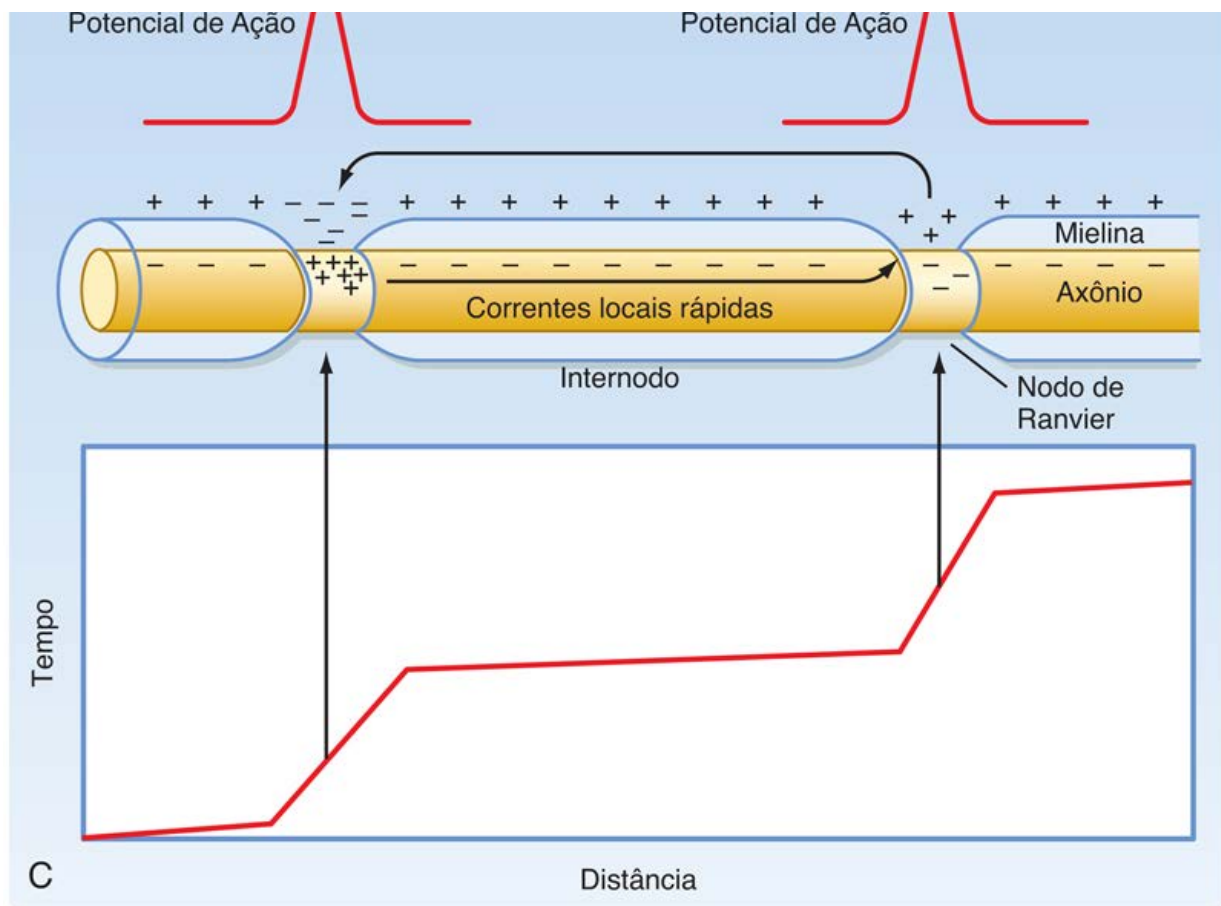


FIG. 5.10 A, Ilustrações esquemáticas em corte longitudinal através de um nodo de Ranvier e em corte transversal através de uma célula de Schwann enrolada em torno de um axônio para formar mielina. Observe que o axônio é exposto ao espaço extracelular somente no nodo de Ranvier. B, Visão de dois nodos e do internodo de mielina interveniente. C, Condução saltatória em um axônio mielinizado com a representação em plot da localização do potencial de ação ao longo do axônio (eixo x) versus o tempo (eixo y). Observe o curto tempo que o potencial de ação levou para atravessar a grande distância entre os nodos (linhas de menor inclinação neste gráfico) devido à alta resistência e baixa capacitância da região internodal. Em contrapartida, o potencial de ação se torna mais lento ao cruzar cada nodo (segmentos de linhas inclinadas íngremes). (B, Redesenhado de Squires LR et al: *Fundamental Neuroscience*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002; C, Redesenhado de Blankenship J: *Neurophysiology*. Philadelphia: Mosby; 2002.)

Como os numerosos envoltórios de membrana em torno do axônio aumentam a resistência de membrana efetiva, r_m/r_a e a constante de comprimento são muito maiores. A aumentada resistência de membrana implica que menos corrente é perdida através da membrana ao longo do comprimento do axônio e, deste modo, a amplitude de um sinal conduzido diminui menos com a distância ao longo do axônio e precisa ser regenerada (por meio da abertura dos canais de Na^+) com menor frequência.

Além disso, um revestimento de mielina mais espesso em torno da membrana resulta em uma separação significativamente maior de cargas em toda a sua extensão em comparação a que existe ao longo da membrana descoberta de um axônio, de modo que as cargas ao longo desta membrana estão muito menos firmemente ligadas entre si. Isto é análogo à situação em que as placas de um capacitor são separadas e sua capacitância diminui. Como o efeito da capacitância de membrana é retardar a velocidade em que o potencial de membrana pode ser alterado, a capacitância reduzida dos axônios mielinizados significa que a despolarização ocorre mais rapidamente. Por todos estes motivos, a velocidade de condução é significativamente aumentada pela mielinização e a corrente gerada em um nodo de Ranvier é conduzida a uma grande velocidade até o próximo nodo (Fig. 5.10).

Nos axônios mielinizados, os canais de Na^+ que provocam a geração de um potencial de ação estão altamente concentrados nos nodos de Ranvier e não são encontrados entre os nodos. Assim, o potencial de ação é regenerado apenas nos nodos de Ranvier (0,3-2 mm de distância) em vez de ser regenerado de modo contínuo ao longo da fibra, como ocorre em uma fibra não mielinizada. A resistência ao fluxo de íons ao longo das numerosas camadas que constituem a bainha de mielina é tão alta que as correntes transmembrana são principalmente restritas aos curtos segmentos de membrana plasmática desmielinizada presentes nos nodos de Ranvier (Fig. 5.10C). Portanto, o potencial de ação é regenerado em cada nodo sucessivo. As correntes locais que entram no nodo são quase totalmente conduzidas de um nodo para o nodo seguinte, levando cada nodo ao limiar em cerca de 20 μs . Assim, o potencial de ação parece “saltar” de um nodo de Ranvier para o seguinte, sendo este processo chamado de condução saltatória (da palavra em latim saltare, “pular”) (Fig. 5.11).

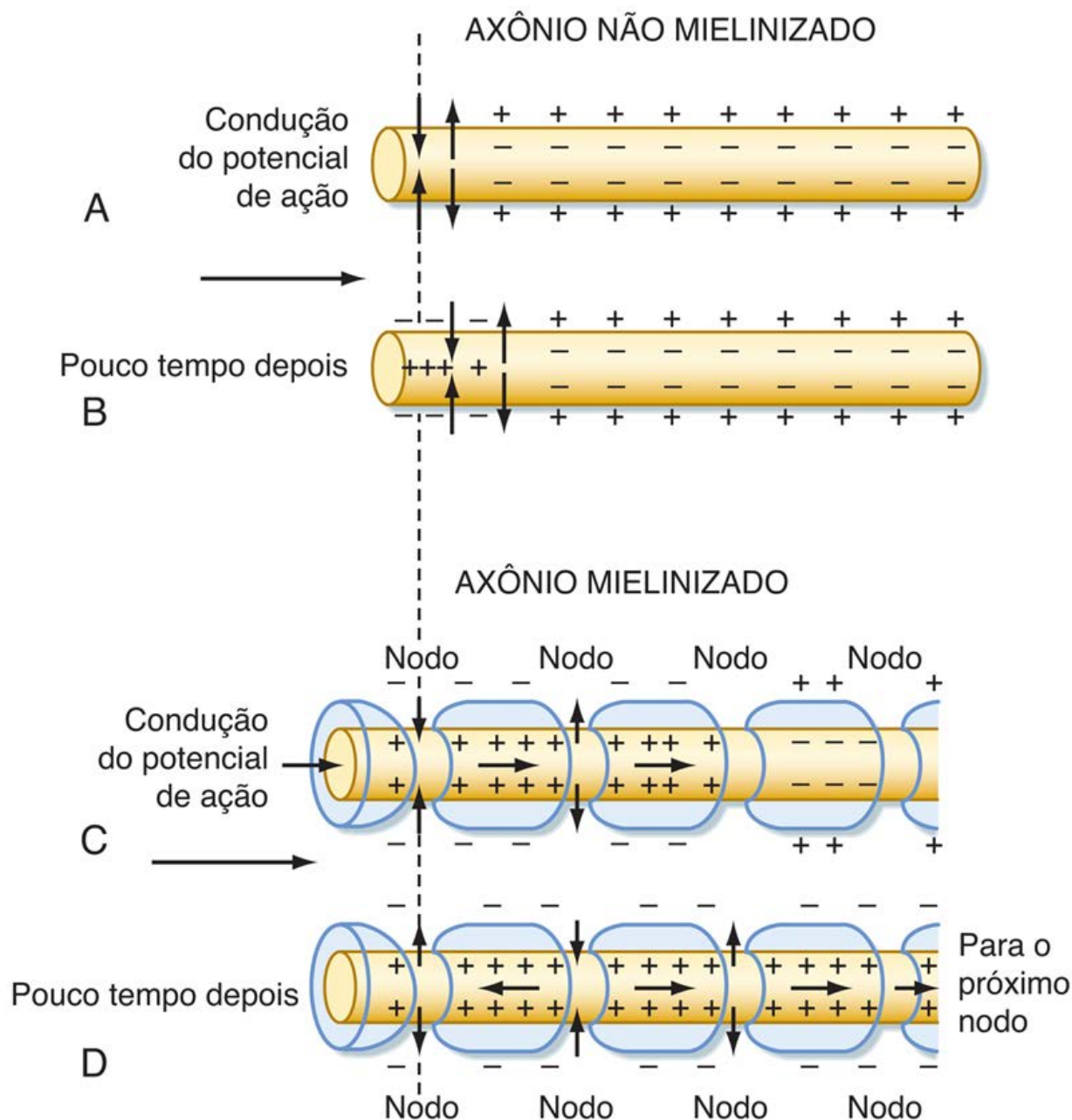


FIG. 5.11 Comparação da Condução do Potencial de Ação em Um Axônio Não Mielinizado e em Um Axônio Mielinizado. No momento inicial (A e C), um potencial de ação está sendo gerado no lado esquerdo de cada axônio. Observe que a corrente de entrada no axônio não mielínizado (A) está despolarizando uma parte adjacente, enquanto a corrente de entrada no axônio mielínizado (C) está despolarizando toda a membrana até o próximo nodo. Em um segundo instante (B e D), o potencial de ação no axônio não mielínizado (B) foi gerado na porção adjacente, enquanto o potencial de ação no axônio mielínizado (D) foi gerado em nodos subsequentes e já está despolarizando o último nodo à direita. (Redesenhado de Castro A, et al: *Neuroscience: An Outline Approach*. Philadelphia: Mosby; 2002.)

Consequências Funcionais da Mielinização

As consequências funcionais da mielinação podem ser detectadas comparando-se os axônios da lula com os dos mamíferos. Embora as fibras nervosas humanas tenham diâmetro significativamente menor do que os axônios gigantes da lula, os axônios humanos conduzem a velocidades comparáveis ou até maiores graças à mielinação. O axônio gigante não mielínizado da lula mede 500 μm de diâmetro e conduz a uma velocidade aproximada de 20 m/s. Nos mamíferos, os diâmetros dos axônios variam de cerca de 0,2 a 20 μm , e todas as fibras com diâmetros maiores que 1 a 2 μm são mielínizadas. Uma fibra nervosa não mielínizada de mamífero cujo diâmetro é inferior a 1 a 2 μm tem velocidade de condução menor que 2 m/s (Fig. 5.9), conforme o esperado em função de seu diâmetro menor em comparação com o axônio gigante da lula. Em contrapartida, uma fibra mielínizada de mamífero de 10 μm exibe velocidade de condução na faixa de 50 m/s — mais que o dobro daquela observada no axônio gigante da lula de 500 μm , apesar de ter apenas 1/50 do diâmetro deste. Dessa forma, a alta velocidade de condução em axônios bem mais finos alcançada com a mielinação possibilita um notável aumento da conectividade neuronal sem expandir enormemente o volume do SNC. Isto é certamente um fator que permitiu a evolução dos sistemas nervosos dos mamíferos com os enormes números de neurônios capazes de gerar desde reflexos rápidos até um processamento mental complexo e eficiente.

Transdução Sensorial

Para receber informações sobre o mundo, o SNC contém uma ampla variedade de receptores sensoriais, cada um dos quais especializado em detectar um tipo particular de energia (estímulo). Quando um estímulo ativa um receptor sensorial, este inicia um processo chamado transdução sensorial, pelo qual a informação sobre o estímulo (p. ex., sua intensidade e duração) é convertida em sinais elétricos locais. Estes sinais locais são chamados de potenciais receptores ou geradores. Os potenciais receptores podem então ser transformados em padrões de potenciais de ação que são conduzidos ao longo de um ou mais axônios para dentro do SNC. Para que isto aconteça, o estímulo deve produzir potenciais receptores que sejam amplos o suficiente para mudar os níveis de disparo de uma ou mais fibras aferentes primárias conectadas ao receptor. Intensidades mais fracas de estimulação podem produzir potenciais receptores sublimiares; contudo, tais estímulos não modificam a atividade dos neurônios sensoriais centrais e, por isso, não são detectados. Sendo assim, o limiar de estímulo é definido como sendo o estímulo mais fraco que pode ser detectado de modo confiável.



Na clínica

Em algumas doenças conhecidas como distúrbios desmielinizantes, acontece a deterioração da bainha de mielina. Na esclerose múltipla, a desmielinização progressiva e difusa dos axônios no SNC resulta em perda do controle motor e déficits sensoriais. A neuropatia comum nos casos graves de diabetes melito é causada pela desmielinização dos axônios periféricos. Quando a mielina é perdida, a constante de comprimento se torna bem menor. Desta forma, o potencial de ação perde amplitude à medida que é eletrotonicamente conduzido de um nodo de Ranvier ao seguinte. Se a desmielinização for suficientemente grave, o potencial de ação pode chegar ao nodo de Ranvier seguinte com força insuficiente para disparar um potencial de ação naquele nodo, o que leva à falha de propagação.



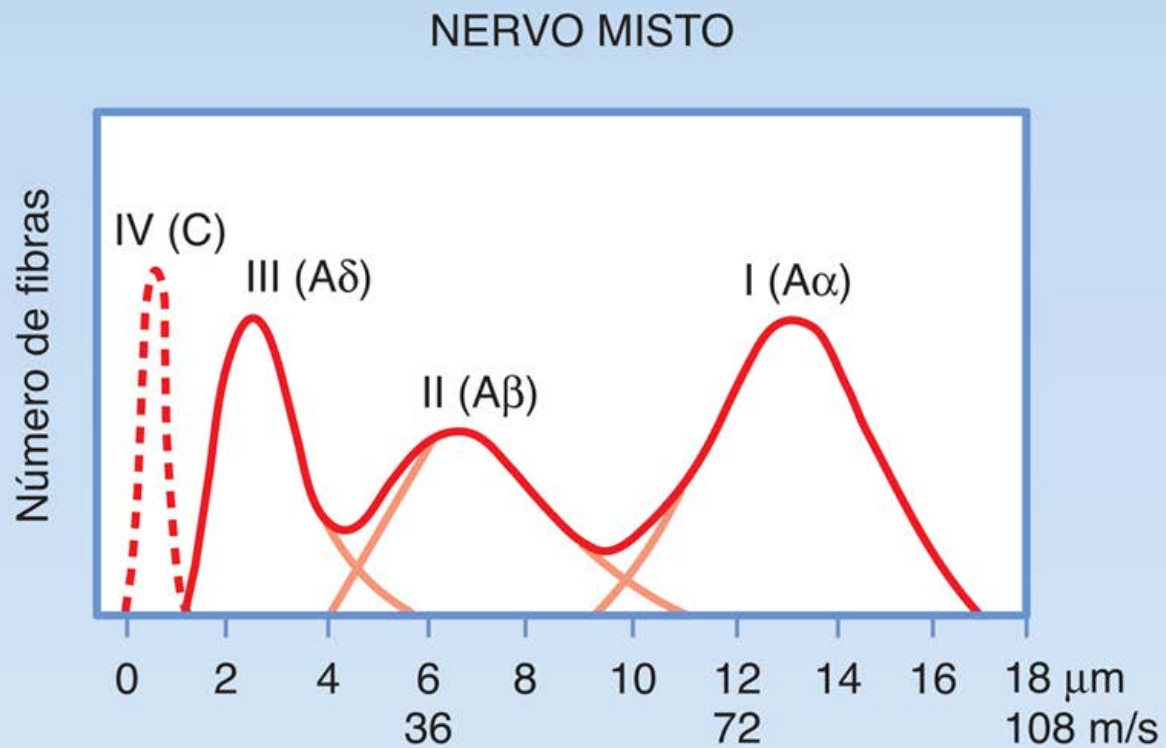
Ao nível celular

Os potenciais de ação de axônios mielinizados podem não ter pós-potencial hiperpolarizante e nem um período refratário relativo estendido porque seus canais de K^+ são deslocados dos nodos para dentro dos paranodos parcialmente expostos. Isto aumenta a velocidade em que estes axônios de condução rápida podem disparar. Os axônios mielinizados também são mais metabolicamente eficientes do que os axônios não mielinizados. A ATPase de Na^+/K^+ expulsa o Na^+ que entra na célula e faz o K^+ que sai da célula voltar para o citoplasma durante os potenciais de ação. Em axônios mielinizados, as correntes iônicas são restritas à pequena área da superfície da membrana nos nodos de Ranvier. Por este motivo, uma concentração bem menor de íons atravessa uma unidade de comprimento de membrana da fibra, e uma quantidade muito menor de bombeamento de íons — e de gasto energético — é necessária para manter os gradientes.

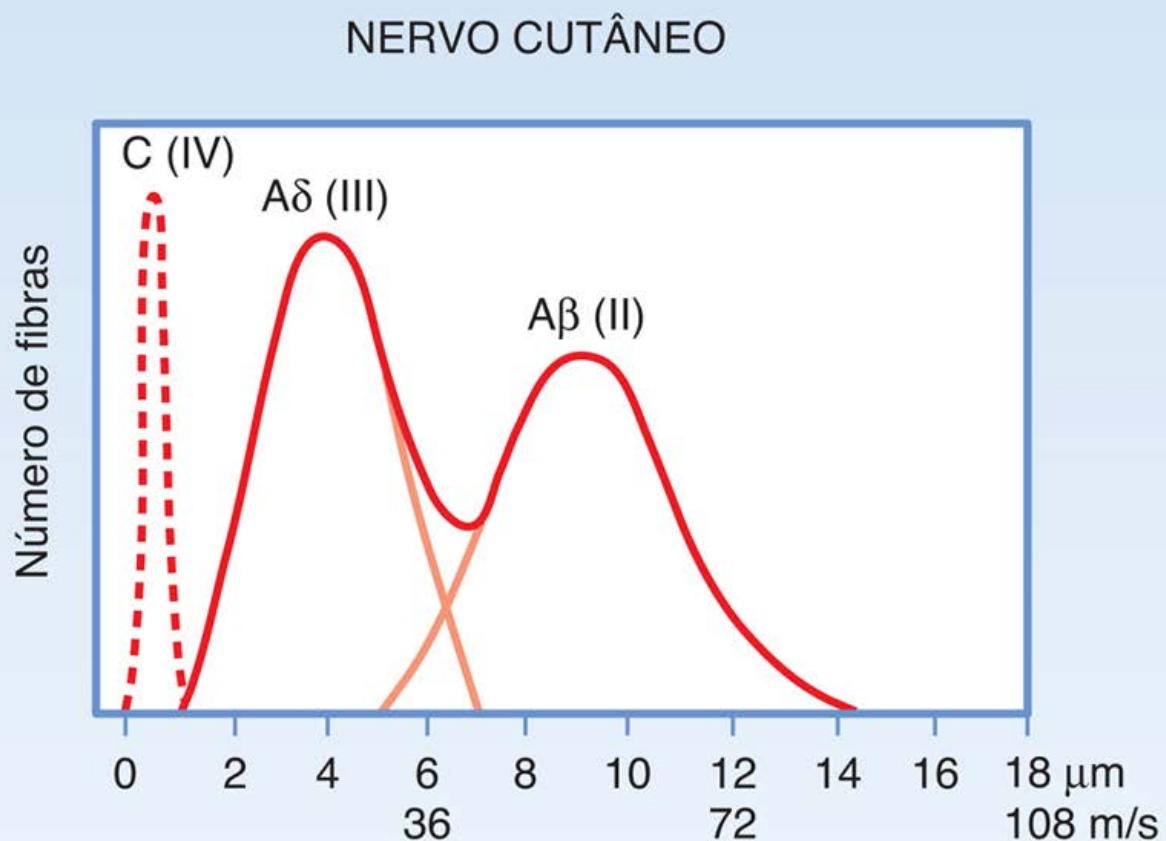


Na clínica

Os pesquisadores podem registrar um potencial de ação com o uso de um microeletrodo sem perfurar o axônio colocando dois eletrodos espaçados sobre sua superfície para então comparar a carga elétrica em cada ponto. Um eletrodo localizado onde há um potencial de ação renderia um sinal negativo, o que não aconteceria com o registro de um eletrodo colocado onde não há potencial de ação. Conforme o potencial de ação é conduzido para o segundo eletrodo, a polaridade do registro é revertida. Esta técnica é usada clinicamente para avaliar a função das fibras nervosas. Os nervos periféricos e muitas vias centrais consistem em uma população de axônios de vários diâmetros (Fig. 5.12); alguns axônios são mielinizados e outros, não. Em consequência, os potenciais de ação se propagam em diferentes velocidades nos axônios individuais. Como resultado, um registro de um nervo deste tipo com eletrodos externos não mostra um pico sincronizado único, e sim uma série de picos que variam no tempo (refletindo a velocidade de condução de grupos de axônios) e na magnitude (que reflete o número de axônios em cada grupo de velocidade). Isto é chamado potencial de ação composto. O valor clínico deste registro está em sua habilidade de, em certos estados patológicos, revelar a disfunção de um grupo particular de axônios associados a funções específicas, bem como à natureza não invasiva da técnica, que pode ser realizada usando eletrodos na superfície da pele (Tabela 5.1).



A



B

FIG. 5.12 Distribuição dos axônios por tamanho e velocidade de condução em um nervo misto (músculo) (A) e em um nervo cutâneo (B). Observe o número aumentado de fibras de pequeno diâmetro e a ausência de fibras A α no nervo cutâneo. (De Haines DE [ed]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Tabela 5.1

Correlação entre Grupos de Axônios de Acordo com os Registros de Potenciais de Ação Compostos com Suas Propriedades Funcionais

Classificação Eletrofisiológica dos Nervos Periféricos	Classificação das Fibras Somente Aferentes (Classe/Grupo)	Diâmetro da Fibra (μm)	Velocidade de Condução (m/s)	Receptor Inervado
Tipo de Fibra Sensorial				
A α	Ia	13-20	80-120	Fusos musculares primários
A β	Ib e II	6-12	35-75	Órgão tendíneo de Golgi, fusos musculares secundários, mecanorreceptores cutâneos
A δ	III	1-5	5-30	Mecanorreceptores cutâneos, receptores térmicos, nociceptores
C	IV	0,2-1,5	0,5-2	Mecanorreceptores cutâneos, receptores térmicos, nociceptores
Tipo de Fibra Motora				
A α	N/A	8-13	44-78	Fibras musculares esqueléticas extrafusais
A γ	N/A	2-8	12-48	Fibras musculares intrafusais
B	N/A	1-3	6-18	Fibras autônomas pré-ganglionares
C	N/A	0,2-2	0,5-2	Fibras autônomas pós-ganglionares

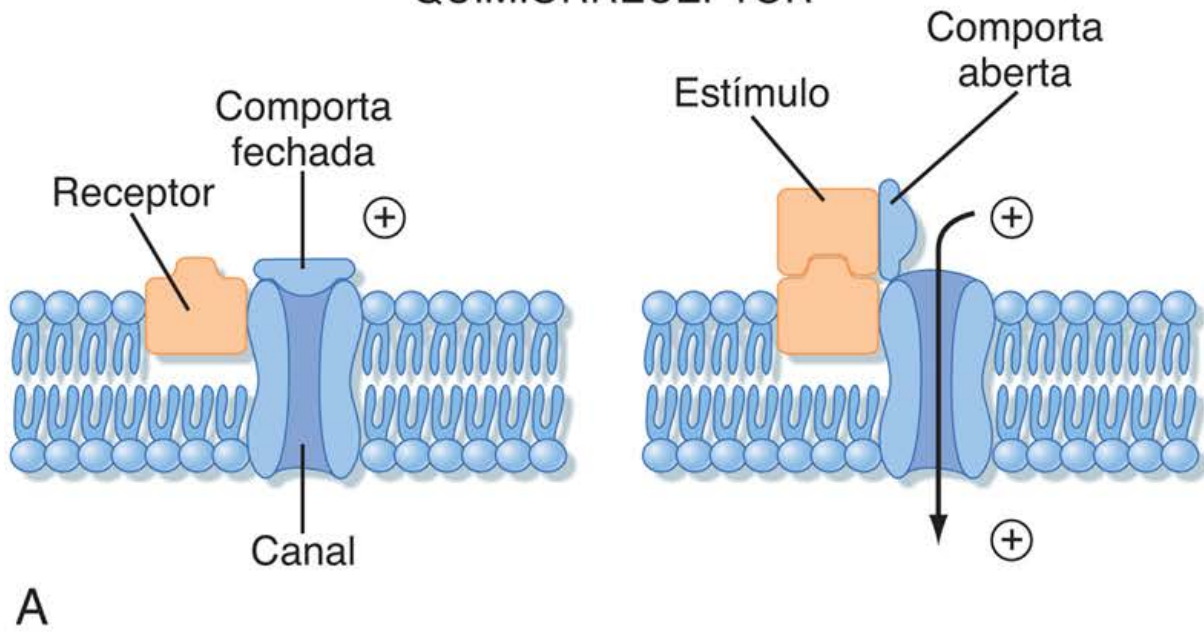
De Haines DE (ed). Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. N/A, não aplicável.

Os eventos ambientais que evocam a transdução sensorial podem ser mecânicos, térmicos, químicos ou outras formas de energia. Entretanto, os tipos de informação usados por um organismo em particular dependem de seu conjunto de receptores sensoriais. Por exemplo, os seres humanos não conseguem perceber campos elétricos ou magnéticos, porém outros animais são capazes de perceber estes estímulos. Em particular, muitos peixes têm eletrorreceptores, e vários peixes e aves usam o campo magnético terrestre para se orientar durante a migração.

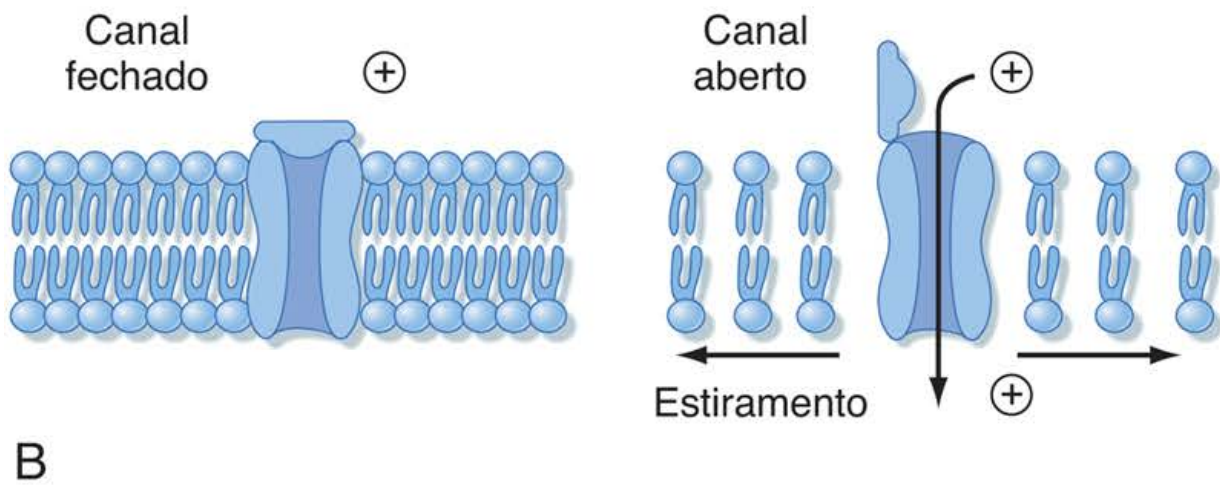
O processo de transdução varia com o tipo de estímulo ambiental que é detectado. A [Figura 5.13](#) mostra três exemplos de como os estímulos podem alterar as propriedades de membrana dos receptores sensoriais que transduzem estes estímulos (mais detalhes sobre cada um destes exemplos são fornecidos em outros capítulos). A [Figura 5.13A](#) ilustra como um quimiorreceptor, como aquele usado para o paladar e o odor, poderia responder quando um estímulo químico reage com moléculas de receptor presentes na membrana plasmática do receptor sensorial. A ligação do estímulo químico à molécula de receptor abre um canal iônico que permite o influxo de uma corrente iônica que despolariza a célula receptora sensorial. (Isto é similar ao que é descrito sobre os canais sensíveis a ligante no [Cap. 6](#).) Na [Figura 5.13B](#), o canal iônico de um mecanorreceptor, como aqueles presentes na pele, abre em resposta à aplicação de uma força mecânica ao longo da membrana e isto, por sua vez, permite que um influxo de corrente despolarize o receptor sensorial. Na [Figura 5.13C](#), o canal iônico de uma célula fotorreceptora da retina (assim chamada por responder à luz) fica aberto no escuro e fechado quando um fóton é absorvido pelo pigmento existente na membrana interna de um disco. Neste caso, ocorre um influxo de corrente no escuro e a corrente cessa quando uma luz é aplicada. Quando a corrente para, o fotorreceptor hiperpolariza. (Devido ao

fato de que a captura de fótons ocorre à distância do canal iônico por ele influenciado, este processo deve envolver um mecanismo de um segundo mensageiro intracelular.)

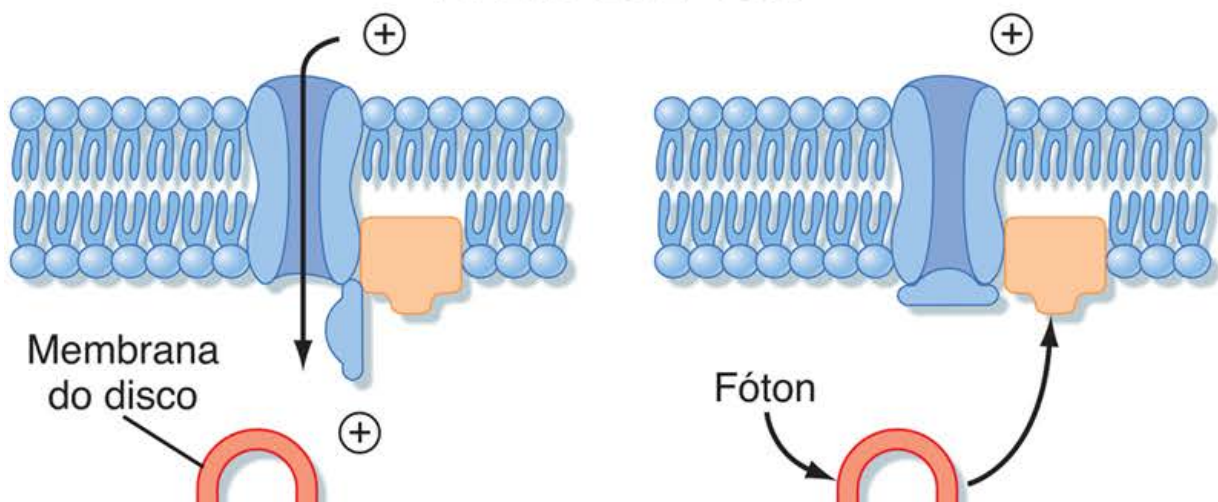
QUIMIORRECEPTOR



MECANORRECEPTOR



FOTORRECEPTOR



C

FIG. 5.13 Modelos de Mecanismos Transdutores em Três Tipos de Receptores. A, Quimiorreceptor; B, Mecanorreceptor; e C, Fotorreceptor.

A natureza do receptor também pode variar. Na situação mais simples, um receptor é apenas uma porção especializada de um axônio e, nesse caso, a transdução de um estímulo em potencial de receptor e a tradução deste potencial em uma sucessão de potenciais de ação ocorrem, todas, na mesma célula. Exemplificando, um estímulo mecânico, como a aplicação de pressão na pele de um dedo da mão, pode distorcer a membrana de um axônio que forma parte de um mecanorreceptor, conforme mostrado na Figura 5.14A. Esta distorção causa um fluxo de entrada de corrente na extremidade terminal do axônio, e um fluxo de corrente longitudinal e de saída ao longo das partes adjacentes do axônio. A corrente de saída produz uma despolarização (potencial receptor) que pode exceder o limiar para um potencial de ação (Fig. 5.14B). Se isto ocorrer, um ou mais potenciais de ação são evocados e então eles seguem ao longo desta fibra aferente primária para o SNC, transmitindo, assim, informação sobre o estímulo mecânico.

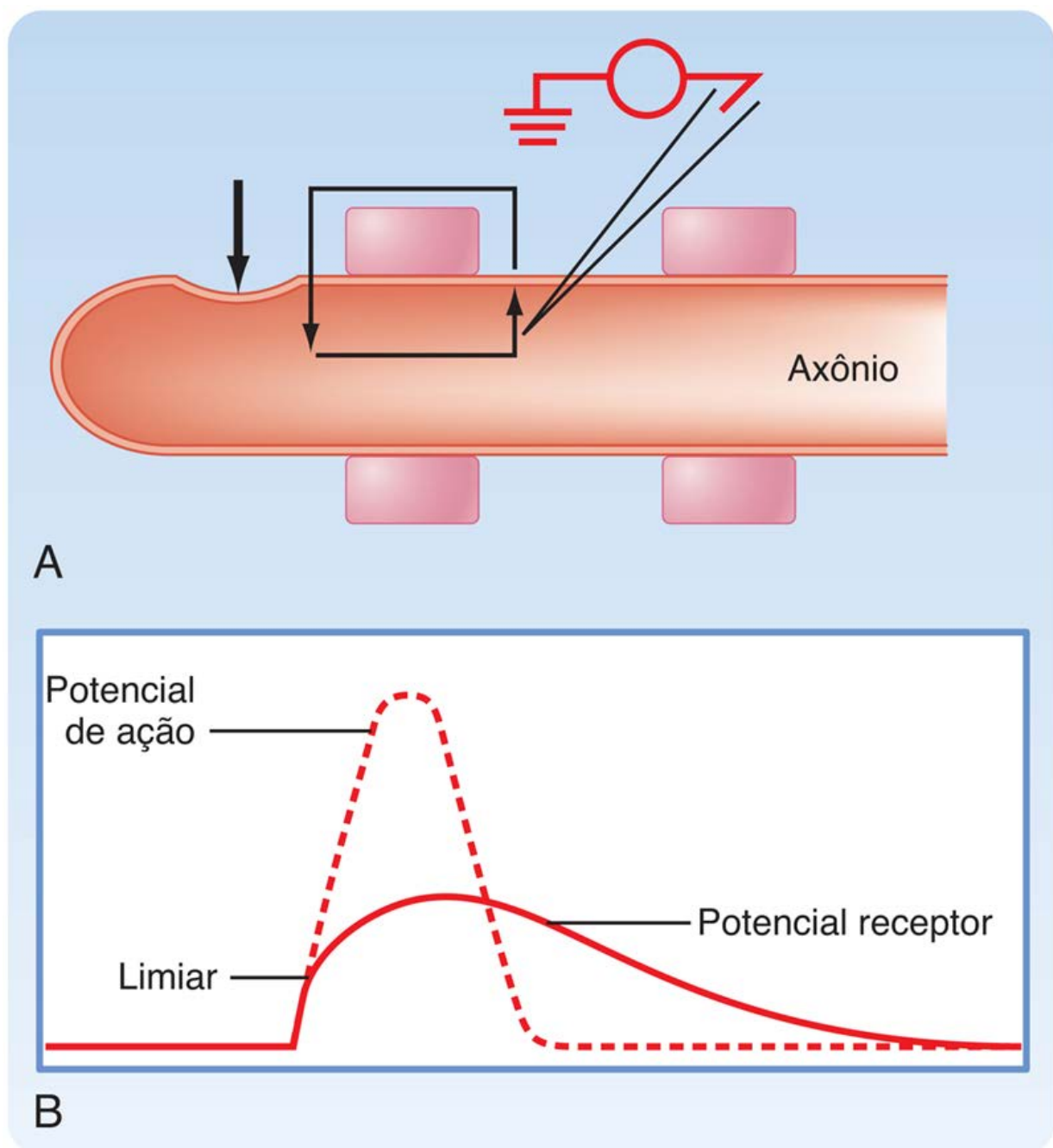


FIG. 5.14 A, Fluxo de corrente (setas finas) produzido pela estimulação (seta grossa) de um mecanorreceptor na extremidade de um axônio. Um eletrodo de registro intracelular é colocado no primeiro nó de Ranvier. B, Potencial receptor produzido pela corrente e o potencial de ação que estaria sobreposto ao potencial receptor caso o limiar fosse excedido no primeiro nó de Ranvier.

Em muitos outros casos, o receptor é composto por mais de uma célula. Nesta situação, a transdução ocorre em uma célula, porém os potenciais de ação são gerados em outras células sinápticamente conectadas a ela ([Cap. 6](#)). Na cóclea, por exemplo, as fibras aferentes primárias recebem estímulo sináptico das células pilosas mecanorreceptoras. Nestes órgãos, a transdução sensorial pode ser mais complexa com este arranjo. Além disso, nos fotorreceptores, o potencial de receptor é hiperpolarizante, conforme já mencionado, e a interrupção da corrente do escuro é o evento sinalizador. No [Capítulo 8](#) são apresentadas informações sobre cada um destes mecanismos.

Embora os mecanismos de transdução sensorial variem entre os tipos de estímulo, o resultado final é que tipicamente um potencial receptor na célula receptora ou no neurônio aferente primário (i. e., o primeiro neurônio em uma via sensorial) faz a sinapse com a célula receptora.

Campos Receptivos

A relação existente entre a localização de um estímulo e a ativação de determinados neurônios sensoriais é um dos principais temas do campo da fisiologia sensorial. O campo receptivo de um neurônio sensorial é a região que, quando estimulada, afeta a atividade desse neurônio. Por exemplo, um receptor sensorial poderia ser ativado pela indentação de apenas uma pequena área da pele. Esta área é o campo receptivo excitatório do receptor sensorial. Além disso, um neurônio no SNC pode ter um campo receptivo cujo tamanho é várias vezes aquele de um receptor sensorial porque pode receber informações de muitos receptores sensoriais, cada um dos quais com um campo receptivodiscretamente diferente. O campo receptivo deste neurônio do SNC é, portanto, a soma dos campos receptivos dos receptores sensoriais que o influenciam. A localização do campo receptivo é determinada pela localização do aparato de transdução sensorial responsável pela informação sinalizadora sobre o estímulo destinado ao neurônio sensorial.

Em geral, os campos receptivos sensoriais são excitatórios. Entretanto, um neurônio sensorial central pode ter um campo receptivo excitatório ou inibitório, ou até mesmo um campo receptivo complexo que inclui áreas excitatórias e áreas inibitórias. Os exemplos destes campos receptivos complexos são discutidos nos [Capítulos 7 e 8](#).

Codificação de Informações por Potenciais de Ação

A transmissão de informações entre os neurônios é a função primordial do SNC. Isto é conseguido principalmente por meio dos potenciais de ação que se propagam ao longo do axônio até os terminais pré-sinápticos e causam a liberação do neurotransmissor, um sinal para as células pós-sinápticas. Como já foi explicado, a natureza regenerativa dos potenciais de ação permite que eles transportem sinais independentemente do comprimento do axônio, enquanto os sinais locais, como os potenciais receptores ou sinápticos ([Cap. 6](#)), sofrem decaimento com o aumento da distância e, portanto, não são apropriados para este propósito. Entretanto, a desvantagem está no fato de a natureza tudo-ou-nada dos potenciais de ação implicar que o formato e o tamanho destes não transmitem informações da mesma forma como as gradações de potenciais locais. Em vez disso, as variações na velocidade ou no curso temporal dos potenciais de ação parecem ser usadas primariamente como “códigos” para a transmissão de informações entre os neurônios.

O termo codificação de frequência se refere às informações codificadas pela frequência de disparo de um neurônio, sendo frequência de disparo definida como o número de potenciais de ação disparados por unidade de tempo, esta em geral expressa como picos por segundo, também chamada her (Hz). Considere como exemplo a força de um estímulo mecânico sobre a pele, a qual pode ser codificada na frequência de disparo do neurônio aferente primário que inerva a pele. Quanto maior a força aplicada na pele, maior será o resultante potencial receptor no neurônio aferente primário e, como consequência, maior será a frequência dos potenciais de ação deflagrados pelo potencial receptor. As pesquisas demonstraram que muitos neurônios empregam uma codificação de frequência no sentido de que a frequência de disparo de um neurônio mostra uma consistente relação com parâmetros específicos de estímulos sensoriais, movimentos seguintes ou outros aspectos do comportamento.

A quantidade de informações nestes códigos de frequência é limitada por vários fatores. Um fator é a faixa de frequências de disparo de um neurônio. O limite máximo desta faixa é estabelecido pela frequência máxima com que um neurônio consegue disparar potenciais de ação, a qual é determinada pela duração dos períodos refratários absoluto e relativo ([Fig. 5.4](#)) e raramente excede 1.000 Hz. O limite inferior da faixa de disparos logicamente é 0 Hz, uma vez que os neurônios não conseguem disparar a velocidades negativas. Para evitar este problema, muitos neurônios têm níveis de atividade espontânea. Estes níveis podem ser bastante elevados (p. ex., algumas células de Purkinje disparam espontaneamente a 100 Hz) e levam uma célula a aumentar ou diminuir sua atividade ao longo de uma faixa similar em resposta aos estímulos. Um segundo fator restritivo é a variabilidade da frequência de disparo do neurônio, a qual determina a resolução da codificação de informações do neurônio.

O curso temporal ou codificação temporal se refere aos códigos no sentido de que o curso temporal específico dos disparos, em vez da frequência de disparo geral, codifica as informações. Uma versão frequentemente estudada da codificação temporal é a sincronização de disparos entre vários neurônios. Foi demonstrado que a sincronização dos disparos neuronais ocorre em certo número de regiões encefálicas e, em alguns casos, de forma correlacionada com a função. Uma vantagem da codificação temporal é poder transmitir informações mais rapidamente do que a codificação de frequência na medida em que dispensa o cálculo do valor médio, algo que consome tempo. Além disso, a codificação de frequência e a codificação temporal não são mutuamente exclusivas na medida em que as frequências de disparo gerais

podem variar enquanto os eventos sincronizados são sobrepostos. Esta multiplicidade de códigos pode aumentar a capacidade de transmissão de informações das vias neuronais.

Codificação Sensorial

Os neurônios sensoriais codificam informações sobre os estímulos. No processo de transdução sensorial, um ou mais aspectos do estímulo devem ser codificados de um modo que possa ser interpretado pelo SNC. A informação codificada consiste em uma abstração baseada (1) em quais receptores sensoriais são ativados, (2) nas respostas dos receptores sensoriais ao estímulo, e (3) no processamento das informações junto à via sensorial. Alguns parâmetros de estímulo que podem ser codificados são a modalidade sensorial, localização, intensidade, frequência e duração. Em capítulos subsequentes, são descritos outros aspectos dos estímulos codificados em relação a sistemas sensoriais específicos.

Uma modalidade sensorial é uma classe de sensações. Por exemplo, estímulos mecânicos sustentados aplicados na pele resultam em sensações de toque ou pressão, enquanto os estímulos mecânicos transientes podem evocar sensações de *flutter* ou vibração. Outras modalidades sensoriais cutâneas são frio, calor e dor. Visão, audição, paladar e olfato são exemplos de modalidades sensoriais não cutâneas. Os receptores sensoriais específicos definem a energia normalmente associada à modalidade de uma via sensorial. Por exemplo, a via visual inclui fotorreceptores, neurônios retiniais, o núcleo geniculado lateral do tálamo, e as áreas visuais do córtex cerebral (Cap. 8). O meio normal de ativação da via visual é a luz incidindo na retina. Entretanto, a estimulação mecânica (p. ex., pressão no globo ocular) ou a estimulação elétrica dos neurônios na via visual também produzem uma sensação visual. Assim, os neurônios do sistema visual podem ser considerados uma linha rotulada, que, uma vez ativada por qualquer modo, resulta em uma sensação visual.

A localização de um estímulo é sinalizada pela ativação de um grupo específico de neurônios sensoriais cujos campos receptivos são afetados pelo estímulo. A informação pode ser codificada no SNC na forma de um mapa neural. Um mapa somatotópico, por exemplo, é formado por arranjos de neurônios no córtex somatossensorial, os quais recebem informações vindas dos locais correspondentes na superfície corporal (Cap. 7). No sistema visual, os pontos na retina são representados por arranjos neuronais que formam mapas retinotópicos (Cap. 8).

A intensidade pode ser codificada de várias formas. Como os potenciais de ação têm magnitude uniforme, alguns neurônios sensoriais codificam a intensidade por sua frequência de descarga (codificação de frequência). A relação existente entre a intensidade do estímulo e a resposta pode ser graficamente representada como uma função estímulo-resposta. Para muitos neurônios sensoriais, a função estímulo-resposta se aproxima de uma curva exponencial, com um expoente que pode ser menor, igual ou maior que 1. As funções estímulo-resposta com expoentes fracionários caracterizam muitos mecanorreceptores. Os termorreceptores, que detectam alterações na temperatura, têm curvas de estímulo-resposta lineares (expoente 1). Os nociceptores, que detectam estímulos dolorosos, podem ter funções estímulo-resposta lineares ou positivamente aceleradas (i. e., o expoente para estas curvas é maior ou igual a 1). As funções estímulo-resposta positivamente aceleradas dos nociceptores ajudam a explicar a urgência experimentada com o aumento da sensação dolorosa.

Outra forma pela qual a intensidade do estímulo é codificada é conforme o número de receptores sensoriais ativados. Um estímulo no limiar de percepção pode ativar somente um ou apenas alguns neurônios aferentes primários de uma classe apropriada, enquanto um estímulo forte do mesmo tipo pode recrutar muitos receptores similares. Os neurônios sensoriais centrais que recebem estímulo de receptores sensoriais desta classe particular seriam mais poderosamente afetados conforme mais neurônios aferentes primários descarregam. A atividade aumentada em neurônios sensoriais centrais pode ser percebida como um estímulo mais forte.

Estímulos de diferentes intensidade também podem ativar diferentes conjuntos de receptores sensoriais. O limite da frequência de disparo de potenciais de ação de um neurônio também pode limitar sua faixa de resposta a um estímulo. Entretanto, mecanorreceptores com limiares distintos podem superar este problema: aqueles com limiares baixos podem sinalizar ao longo de uma faixa de intensidades de estímulo baixas, enquanto outros com limiares mais altos podem sinalizar intensidades de estímulo mais altas. Juntos, permitem uma resolução fina ao longo de uma faixa estendida de intensidades. Além disso, intensidades ainda maiores poderiam recrutar nociceptores, e isto também irá alterar a qualidade percebida do estímulo.

A frequência do estímulo por vezes pode ser codificada por potenciais de ação cujos intervalos interpicos correspondem exatamente aos intervalos entre os estímulos (p. ex., a intervalos correspondentes àqueles de uma vibração de frequência baixa). Entretanto, este mecanismo é limitado pelos limites de velocidade de disparo dos neurônios, conforme já discutido. Quando frequências maiores precisam ser codificadas (p. ex., o sistema auditivo que, em seres humanos, é capaz de detectar frequências de até 20.000 Hz; Cap. 8), outras estratégias se fazem necessárias. Outros códigos candidatos dependem dos padrões espaçotemporais de disparo ao longo de populações de neurônios.

A duração, o início e o término de eventos são codificados por diferentes populações de neurônios sensoriais. Por exemplo, os receptores de adaptação lenta presentes na pele produzem uma descarga repetitiva no decorrer de um estímulo prolongado. No entanto, os receptores de adaptação rápida produzem disparos no momento do início (ou término) do mesmo estímulo. A Figura 5.15 mostra as respostas de três tipos de receptores à deflexão lenta da pele, a qual é representada no gráfico na parte inferior da figura. A implicação funcional é que diferentes aspectos temporais do estímulo podem ser sinalizados por receptores com diferentes velocidades de adaptação.

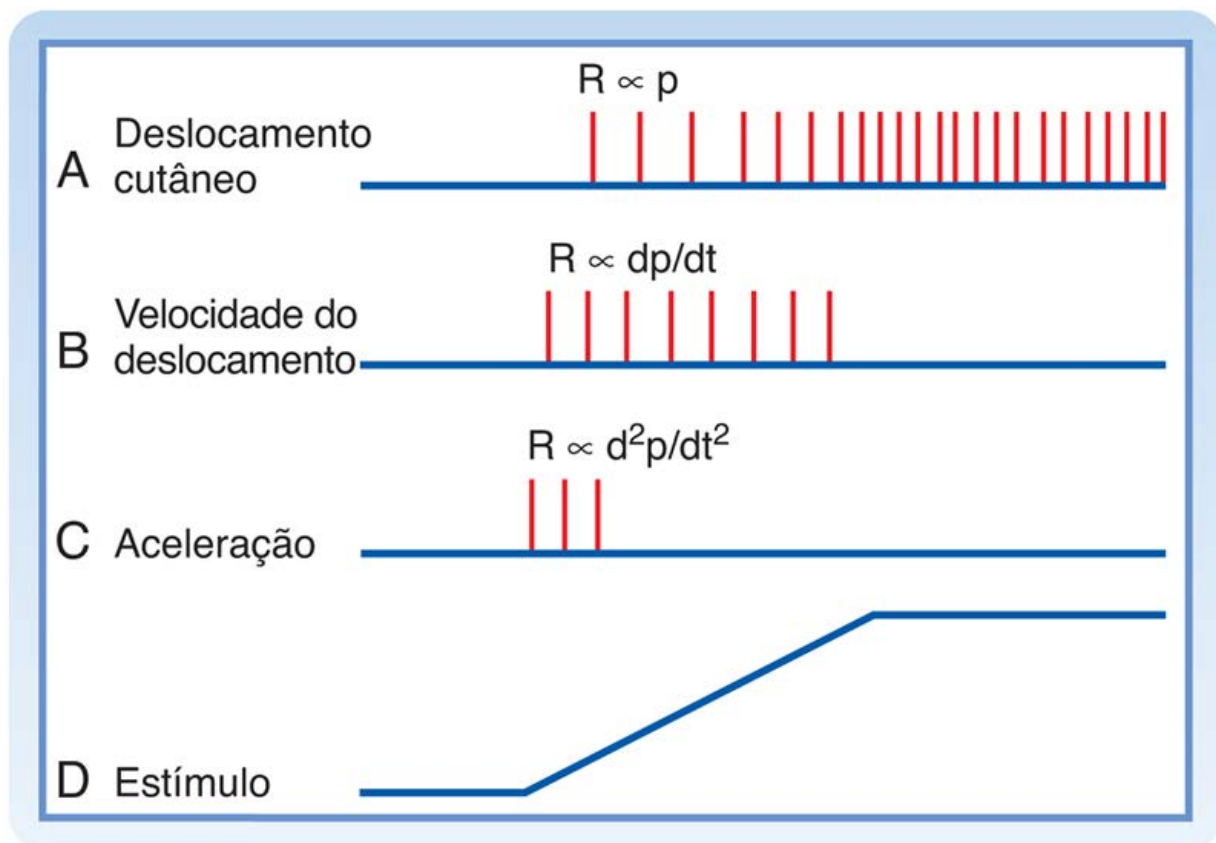


FIG. 5.15 Respostas de Mecanorreceptores de Adaptações Lenta e Rápida ao Deslocamento da Pele. A a C são as descargas de fibras aferentes primárias durante um estímulo rampa/patamar mostrado em D. A, Resposta de um receptor de adaptação lenta que sinaliza a magnitude e a duração do deslocamento. B, Resposta de um receptor de adaptação rápida sinalizando a velocidade do deslocamento. C, Resposta de um distinto receptor de adaptação rápida à aceleração. p, deslocamento; R, resposta; t, tempo.

Pontos-Chave

1. Canais iônicos são proteínas de membrana integrais dotadas de poros seletivos de íon. Um canal iônico tipicamente exibe dois estados: alta condutância (aberto) e condutância zero (fechado). Diferentes regiões de uma proteína de canal iônico atuam como comportas para abrir e fechar o canal. O canal é arremetido espontaneamente por entre os estados aberto e fechado.
2. Para um canal dependente da voltagem, a fração de tempo em que um canal permanece no estado aberto é uma função da diferença de potencial transmembrana.
3. O potencial de ação é gerado pela rápida abertura e subsequente inativação por voltagem de canais de Na^+ dependentes da voltagem, e pela abertura e fechamento tardios de canais de K^+ dependentes da voltagem.
4. Os períodos refratários absoluto e relativo resultam da inativação por voltagem de canais de Na^+ e do fechamento tardio dos canais de K^+ em resposta à repolarização da membrana. Estes períodos refratários limitam a velocidade de disparos de potenciais de ação.
5. Sinais sublimiáres e potenciais de ação são conduzidos ao longo do comprimento de uma célula por correntes locais. Os sinais sublimiáres somente são conduzidos eletronicamente e, assim, diminuem com a distância.
6. O potencial de ação é propagado em vez de meramente conduzido. É regenerado conforme se move ao longo do axônio. Neste sentido, um potencial de ação mantém o mesmo tamanho e formato ao seguir ao longo do axônio.
7. Um axônio de grande diâmetro exibe maior velocidade de propagação porque o diâmetro aumentado do axônio diminui a resistência axial e permite que quantidades maiores de corrente fluam adiante.
8. A mielinização aumenta drasticamente a velocidade de condução de um axônio porque a mielina aumenta a resistência e diminui a capacitância da membrana. A mielinização permite que o potencial de ação seja conduzido muito rapidamente de um nodo de Ranvier ao nodo seguinte. Isto faz o potencial de ação parecer saltar de nodo a nodo em uma forma de condução chamada de condução saltatória.
9. Um receptor responde preferencialmente a uma forma particular de energia de estímulo. Seu campo receptivo é aquela parte de um domínio sensorial em que a energia pode afetar o receptor.
10. Os potenciais receptores são o resultado da transdução de estímulos sensoriais. Estes potenciais refletem os parâmetros específicos do estímulo e, se excederem o limiar, alteram os padrões de disparo de potencial de ação dos neurônios aferentes.

Leituras Adicionais

Fain GL. Molecular and Cellular Physiology of Neurons. 2nd ed. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2014.

Hille B. Ion Channels of Excitable Membranes. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.

Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952;117:500–544.

Johnston D, Wu SM-S. Foundations of Cellular Neurophysiology. Cambridge, MA: MIT Press; 1994.

Sakmann B, Neher E. Single-Channel Recording. 2nd ed. Philadelphia: Springer; 1995.

Transmissão Sináptica

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais são as características das sinapses elétricas?
2. Quais são as especializações encontradas nos elementos pré e pós-sinápticos em uma sinapse química?
3. Qual sequência de eventos conecta a chegada do potencial de ação no terminal pré-sináptico à entrada de cálcio?
4. Qual sequência de eventos conecta a entrada de cálcio no terminal pré-sináptico à liberação de um neurotransmissor?
5. O que é a hipótese quantal da transmissão sináptica, e como a presença de potenciais de placa motora em miniatura sustenta esta hipótese?
6. Por que o potencial de reversão de um PEPS é próximo de 0?
7. O que distingue PEPSs e PIPSs em termos de condutâncias iônicas subjacentes, efeito sobre o potencial de membrana e probabilidade de disparo neuronal?
8. Como se explica que um PIPS continue inibindo um neurônio quando seu potencial de reversão é igual ou mais positivo do que o potencial de repouso do neurônio?
9. Quais são os mecanismos pelos quais os efeitos sinápticos podem sofrer alterações ao longo do tempo?
10. Quais são os critérios usados para determinar que uma substância é um neurotransmissor, e quais são os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios?
11. Quais são as principais classes de receptores de neurotransmissor?

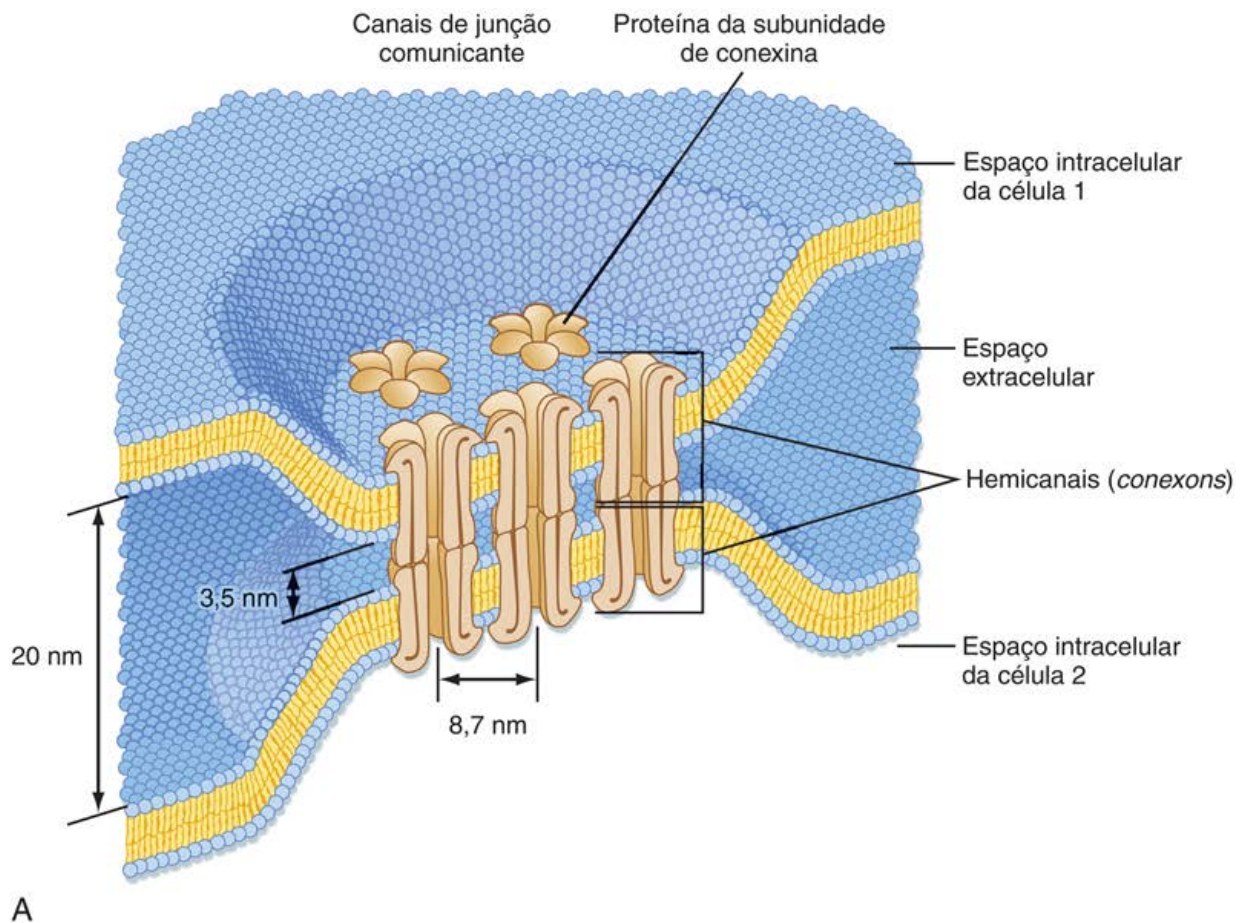
A transmissão sináptica é o principal processo pelo qual os sinais elétricos são transferidos entre as células do sistema nervoso (ou entre neurônios e células musculares ou receptores sensoriais). Dentro do sistema nervoso, a transmissão sináptica geralmente é concebida como uma interação entre dois neurônios que se dá ponto a ponto em junções especializadas chamadas sinapses. Duas classes principais de sinapses são descritas: elétrica e química. Entretanto, uma vez que a lista de neurotransmissores químicos aumentou e conforme o conhecimento acerca de seus mecanismos de ação foi sendo ampliado, a definição e o conceito daquilo que constitui a transmissão sináptica teve que ser refinado e expandido. Não vemos mais a transmissão sináptica como um processo que envolve apenas neurônios, mas percebemos agora que a glia é um elemento importante da sinapse e que a sinalização também ocorre entre os neurônios e a glia. Além disso, em certos casos, o neurotransmissor liberado em uma sinapse atuará sobre um território amplamente disseminado, em vez de apenas na sinapse da qual é liberado. Assim, devemos generalizar a definição de transmissão sináptica ou considerar a transmissão sináptica classicamente definida como sendo um dentre vários mecanismos pelos quais as células do sistema nervoso se comunicam entre si. Neste capítulo, descrevemos primeiro o conceito clássico de transmissão sináptica (elétrica e química), e então apresentamos alguns neurotransmissores não tradicionais e discutimos como eles têm forçado modificações em nosso conceito de comunicação química entre as células do sistema nervoso.

Sinapses Elétricas

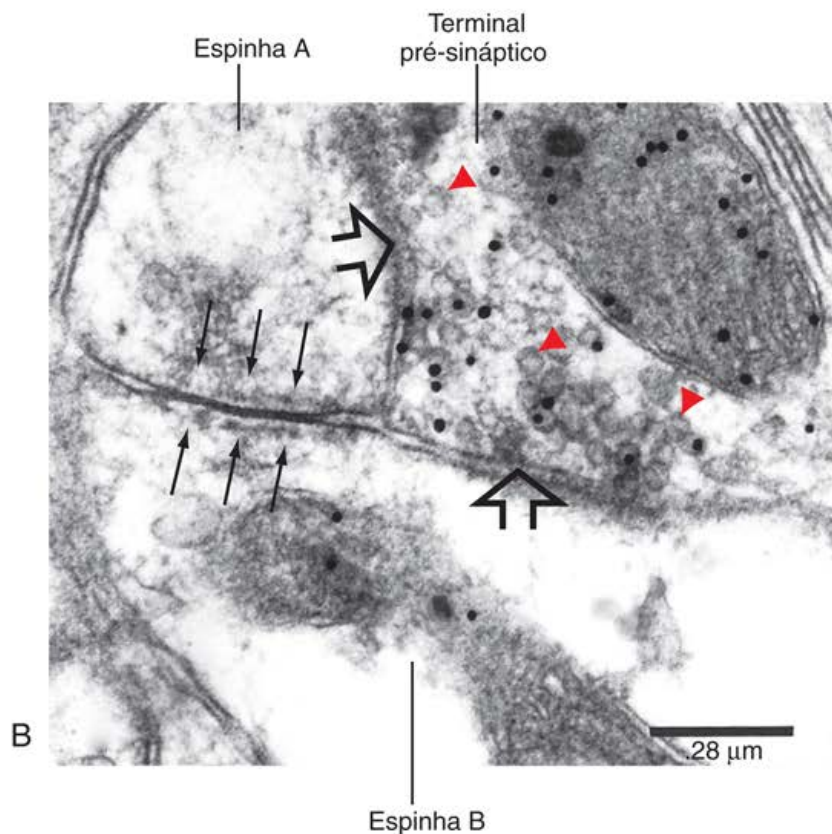
Embora sua existência no sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos seja conhecida há muito tempo, as sinapses elétricas, ou junções comunicantes, existentes entre os neurônios eram consideradas relativamente pouco importantes para o funcionamento do SNC de mamíferos adultos. Foi apenas recentemente que se tornou evidente que estas sinapses são bastante comuns e podem estar por trás de funções neuronais importantes.

Uma sinapse elétrica é efetivamente uma via de baixa resistência entre células que permite que a corrente flua diretamente de uma célula para outra e, de modo mais geral, que haja trocas de pequenas moléculas entre as células. As sinapses elétricas estão presentes no SNC dos animais, desde os invertebrados até os mamíferos. São encontradas entre as células gliais, bem como entre os neurônios. O acoplamento elétrico de neurônios foi demonstrado na maioria das regiões encefálicas, tais como a oliva inferior, cerebelo, medula espinal, neocórtex, tálamo, hipocampo, bulbo olfatório, retina e estriado.

Uma junção comunicante é o correspondente morfológico de uma sinapse elétrica ([Cap. 1](#)). Estas junções são estruturas similares a placas, nas quais as membranas plasmáticas das células acopladas se tornam estreitamente apostas (o espaço intercelular diminui para ≈ 3 nm) e cheias de material eletrodenso ([Fig. 6.1](#)). As micrografias eletrônicas de criofraturas de junções comunicantes exibem arranjos regulares de partículas intermembranares que correspondem às proteínas formadoras dos canais intercelulares que conectam as células. O diâmetro típico de um canal é grande (1-2 nm), tornando-o, assim, permeável não só a íons como também a outras moléculas pequenas com tamanho de até 1 kDa.



A



B

FIG. 6.1 Estrutura de uma junção comunicante. A, Vista esquemática da junção comunicante mostrando o estreitamento do espaço intercelular a 3,5 nm no local da junção. A junção comunicante tem vários canais, sendo cada canal formado por dois hemicanais de conexons. Cada conexon, por sua vez, é constituído por seis subunidades de conexinas. B, Micrografia eletrônica de parte de um arranjo sináptico complexo chamado glomérulo encontrado na oliva inferior e em algumas outras regiões do SNC. Duas espinhas dendríticas são acopladas por uma junção comunicante (pequenas setas pretas). Um terminal axonal preenchido com vesículas sinápticas é visto na parte direita superior do painel. As setas grandes apontam o material eletrodense que marca as zonas ativas. Os pontos negros são imunomarcações com ouro para GABA, identificando, assim, este terminal como sendo GABAérgico. As pontas de seta vermelhas apontam para as vesículas sinápticas. (De De Zeeuw CI et al. J Neurosci 1996;16:3420. Copyright 1996 by the Society for Neuroscience.)



Ao nível celular

Cada canal de junção comunicante é formado por dois hemicanais (chamados *conexons*), um de cada célula. Cada *conexon*, por sua vez, é um hexâmero de subunidades de proteína *conexina* codificadas por uma família de genes que, nos mamíferos, é composta por pelo menos 21 membros distintos. (Uma segunda família de proteínas formadoras de junções comunicantes, as *panexinas*, também foi identificada.) Junções comunicantes formadas por diferentes *conexinas* têm propriedades biofísicas distintas (controle por comporta e condutância), além de distribuições celulares variadas. Embora ao menos 10 tipos de *conexinas* sejam expressos no SNC, a *conexina 36* (as *conexinas* são nomeadas de acordo com o peso molecular; portanto, o número se refere ao peso molecular aproximado da *conexina* em quilodaltons) é a principal *conexina* neuronal no SNC do adulto. Outros tipos de *conexina* encontrados no SNC formam junções comunicantes entre células gliais ou são primariamente expressos de modo transiente durante o crescimento.

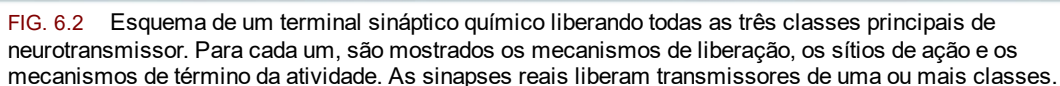
As sinapses elétricas são rápidas (essencialmente, não há retardo sináptico) e bidirecionais (i. e., a corrente gerada em qualquer célula pode fluir ao longo da junção comunicante e influenciar a outra célula). Além disso, elas atuam como filtros passa baixa (filtros de baixa frequência). Ou seja, os eventos elétricos lentos são transmitidos muito mais prontamente do que os sinais rápidos, como os potenciais de ação. Um papel importante das junções comunicantes neuronais parece ser a sincronização da atividade de uma rede. Por exemplo, a atividade dos neurônios olivares inferiores normalmente é sincronizada, mas se torna não correlacionada quando bloqueadores farmacológicos de junções comunicantes são injetados na oliva inferior. Também parece que os padrões de acoplamento elétrico pelas junções comunicantes podem ser altamente específicos. Os interneurônios neocorticais, por exemplo, quase exclusivamente se acoplam aos interneurônios do mesmo tipo. Este padrão específico de acoplamento de junções comunicantes sugere que várias redes independentes e eletricamente acopladas de interneurônios podem coexistir ao longo do neocórtex.

Por fim, embora as sinapses elétricas em geral sejam consideradas relativamente simples e estáticas em comparação com as sinapses químicas, na verdade elas podem ser entidades bastante dinâmicas. Por exemplo, as propriedades das sinapses elétricas podem ser moduladas por vários fatores, entre os quais a voltagem, o pH intracelular e a $[Ca^{++}]$. Além disso, estão sujeitas à regulação por receptores acoplados à proteína G, sendo que as *conexinas* (subunidades proteicas que formam uma junção comunicante — veja NO NÍVEL CELULAR) contêm sítios para fosforilação. Estes fatores podem alterar o acoplamento entre as células ao promoverem modificações na condutância de um único canal, formação de novas junções comunicantes ou remoção de outras já existentes.

Sinapses Químicas

A transmissão sináptica química foi demonstrada pela primeira vez entre o nervo vago e o coração por um experimento simples conduzido por O. Loewi. O nervo vago de uma rã foi estimulado para retardar a frequência cardíaca e a solução que perfundia o coração foi coletada. Esta solução foi então usada para perfundir outro coração, cujos batimentos também diminuíram, demonstrando, assim, que a estimulação do nervo vago tinha causado a liberação de uma substância química na solução. Foi constatado que essa substância química liberada na solução era a acetilcolina, que hoje se sabe que é o neurotransmissor presente na junção neuromuscular e em outras sinapses no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central.

Diferentemente do que acontece nas sinapses elétricas, nas sinapses químicas não há comunicação direta entre o citoplasma de duas células. Em vez disso, as membranas celulares ficam separadas por uma fenda sináptica que mede cerca de 20 nm, e a interação entre as células se dá via os intermediários químicos conhecidos como neurotransmissores. As sinapses químicas geralmente são unidirecionais e, assim, é possível fazer referência a elementos pré e pós-sinápticos, os quais estão diagramados na [Figura 6.2](#). O elemento pré-sináptico muitas vezes é a parte terminal de um axônio e acumula pequenas vesículas cujos formatos e tamanhos exatos variam de acordo com o neurotransmissor nelas contido. Além disso, a membrana pré-sináptica aposta ao elemento pós-sináptico tem regiões conhecidas como zonas ativas, que são locais com material eletrodense correspondente às proteínas envolvidas na liberação dos neurotransmissores ([Fig. 6.1B](#)). Além disso, as mitocôndrias e o retículo endoplasmático rugoso tipicamente são encontrados no terminal pré-sináptico. A membrana pós-sináptica também é caracterizada por material eletrodense, que, neste caso, corresponde aos receptores para o neurotransmissor.



Muito daquilo que sabemos sobre as sinapses químicas é proveniente de estudos envolvendo duas preparações clássicas: a junção neuromuscular da rã (sinapse de um motoneurônio sobre uma fibra muscular) e a sinapse gigante da lula (sinapse de um neurônio de segunda ordem sobre neurônios de terceira ordem que inervam o músculo do manto da lula, ou seja, os mesmos motoneurônios cujos axônios foram usados para caracterizar as condutâncias subjacentes ao potencial de ação [Cap. 5]). Os princípios que governam a transmissão nestas sinapses também são aplicáveis principalmente às sinapses no SNC de mamíferos, ao menos no que se refere às sinapses que usam os chamados neurotransmissores “clássicos” (seção Neurotransmissores). Desta forma, uma grande parte da discussão a seguir será baseada nos resultados obtidos com estas duas preparações, embora também venham a ser apontadas algumas diferenças nas sinapses do SNC.

A transmissão sináptica em uma sinapse química pode ser resumida a seguir. A transmissão sináptica é iniciada pela chegada do potencial de ação no terminal pré-sináptico. O potencial de ação despolariza o terminal e isto causa a abertura dos canais de Ca. A subsequente elevação da $[Ca^{++}]$ dentro do terminal deflagra a fusão de vesículas contendo neurotransmissor com a membrana plasmática. O transmissor então é expelido dentro da fenda sináptica, difunde-se através desta e se liga a receptores específicos existentes na membrana pós-sináptica. A ligação de transmissores aos receptores então leva à abertura (ou, menos frequentemente, ao fechamento) de canais iônicos na membrana pós-sináptica. Isto, por sua vez, resulta em alterações no potencial e na resistência da membrana pós-sináptica que alteram a excitabilidade da célula. As alterações no potencial de membrana da célula pós-sináptica são denominadas potenciais

excitatórios e inibitórios pós-sinápticos (PEPS e PIPS, respectivamente) (Fig. 6.3), dependendo de sua ação causar aumento ou diminuição, respectivamente, da excitabilidade celular, a qual pode ser definida como a probabilidade de a célula disparar potenciais de ação. O transmissor atua apenas por um período muito curto (milissegundos) porque os mecanismos de recaptação e degradação eliminam rapidamente o transmissor da fenda sináptica.

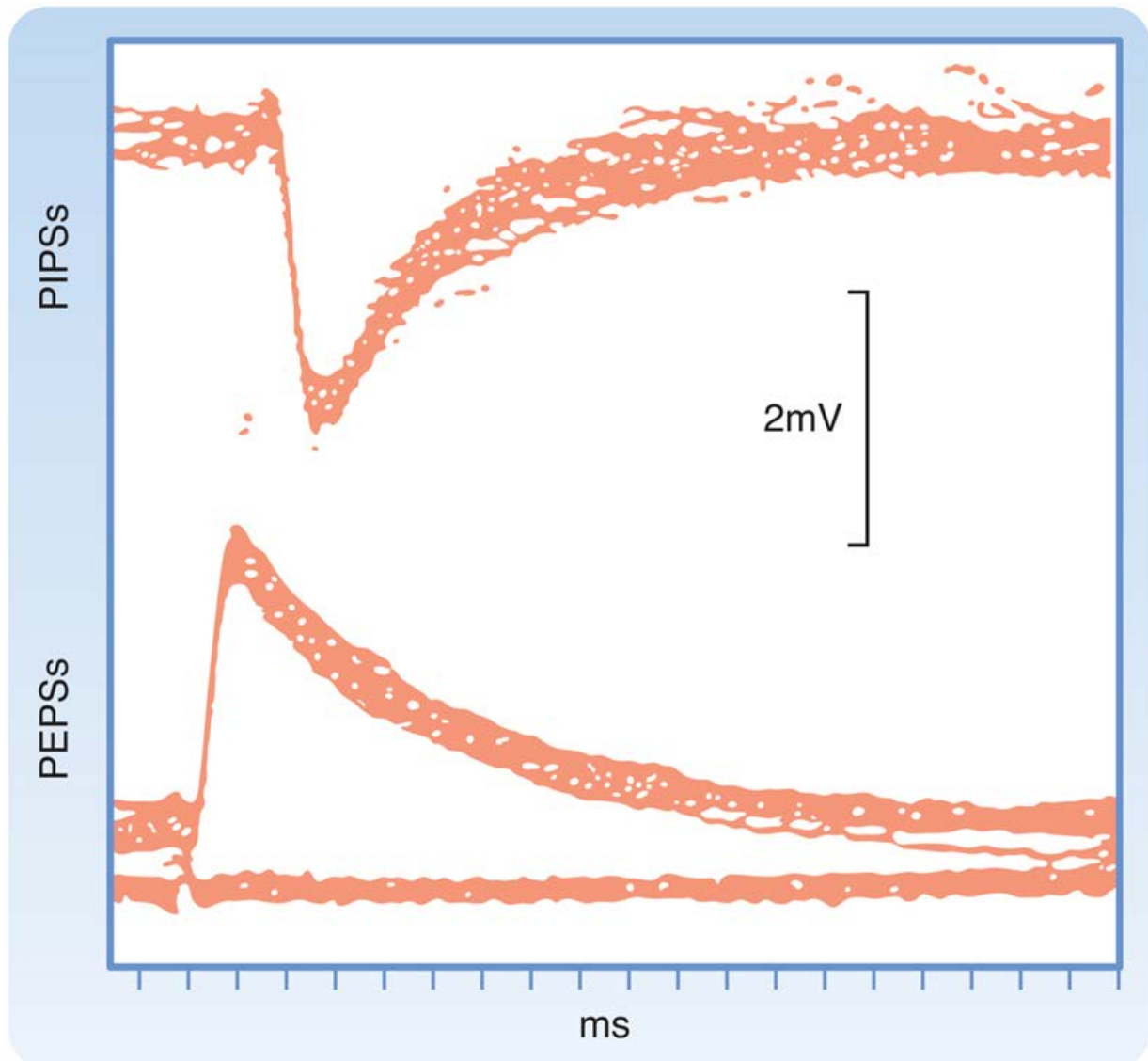


FIG. 6.3 PIPs e PEPs registrados com microeletrodo em motoneurônio espinal de um gato em resposta à estimulação das fibras aferentes periféricas. Há sobreposição de 40 traçados. Observe que estes PIPs são hiperpolarizações, mas em alguns casos os PIPs podem ser despolarizações—consulte explicação no texto. (Redesenhado de Curtis DR, Eccles JC. *J Physiol*1959;145:529.)

As seções que se seguem ampliarão os pontos específicos deste resumo. Todavia, vale a pena mencionar aqui que alguns tipos não clássicos de neurotransmissores (p. ex., neuropeptídeos e neurotransmissores gasosos como o óxido nítrico) e a descoberta dos receptores metabotrópicos exigiram a revisão de vários aspectos deste conceito básico. (Enquanto um receptor ionotrópico geralmente contém o canal iônico como parte integral de si mesmo, um receptor metabotrópico não contém um canal iônico e, em vez disso, é acoplado a uma proteína G que inicia cascatas de mensageiros secundários que acabam afetando os canais iônicos.) Algumas das diferenças entre os transmissores clássicos e peptídicos são listadas na [Tabela 6.1](#). Mais detalhes sobre as propriedades dos transmissores peptídicos e gasosos são fornecidos nas partes relevantes da seção Neurotransmissores deste capítulo, enquanto os receptores metabotrópicos são abordados na seção Receptores.

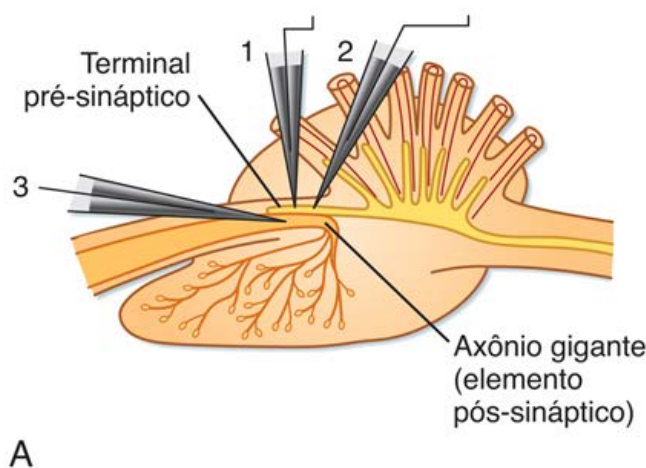
Tabela 6.1

Diferenças entre Neurotransmissores Não Peptídicos Clássicos e Neurotransmissores Peptídicos

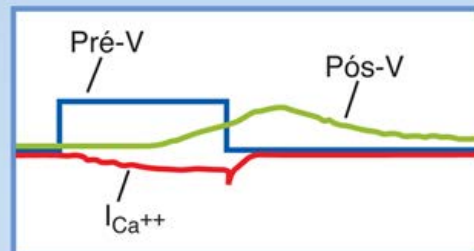
Transmissores Não Peptídicos	Transmissores Peptídicos
Sintetizados e empacotados no terminal nervoso	Sintetizados e empacotados no corpo celular; transportados para o terminal nervoso via transporte axonal rápido
Sintetizados na forma ativa	Peptídeo ativo formado ao ser clivado a partir de um polipeptídeo muito maior que contém vários neuropeptídeos
Em geral, presentes em pequenas vesículas claras	Geralmente presente em grandes vesículas eletrodensas
Liberados para dentro de uma fenda sináptica	Podem ser liberados a certa distância da célula pós-sináptica
	É possível que não haja estrutura sináptica bem definida
A ação de muitos é terminada devido à captação pelos terminais pré-sinápticos via transporte ativo secundário acoplado ao Na^+	A ação é terminada por proteólise ou pela difusão do peptídeo
Tipicamente, a ação tem latência e duração curtas (ms)	A ação pode ter latência longa e persistir por muitos segundos

A Entrada de Cálcio é o Sinal para a Liberação de Transmissores

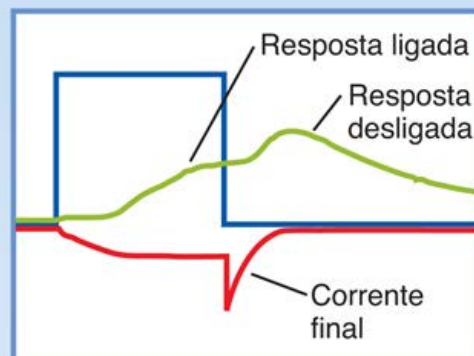
A despolarização da membrana pré-sináptica pelo potencial de ação causa a abertura de canais de Ca^{++} dependentes da voltagem e isto possibilita o fluxo de Ca^{++} para dentro do terminal, deflagrando, assim, a liberação de transmissores. Entretanto, o Ca^{++} somente entrará no terminal se houver um gradiente eletroquímico favorável para isto. Lembre-se que são os gradientes de concentração e de voltagem combinados que determinam a direção do fluxo iônico através dos canais abertos. A $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular é alta em relação à $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, o que favorece a sua entrada no terminal. Contudo, no pico do potencial de ação, o potencial de membrana é positivo e o gradiente de voltagem opõe-se à entrada de Ca^{++} devido à sua carga positiva. Assim, no pico do potencial de ação, relativamente pouco Ca^{++} entra no terminal porque a força motriz total é pequena, embora a membrana seja altamente permeável ao Ca^{++} . De fato, usando-se a técnica de fixação de voltagem, é possível tornar experimentalmente o potencial de membrana positivo e igual ao potencial de equilíbrio de Nernst para o Ca^{++} . Se isto for feito, nenhum Ca^{++} entrará no terminal, mesmo com os canais de Ca^{++} abertos, resultando na não liberação de transmissores e na ausência de resposta pós-sináptica. Esta voltagem é conhecida como potencial de supressão. Se o potencial de membrana se tornar rapidamente negativo outra vez (devido ao final do potencial de ação ou por ajuste da fixação de voltagem), o Ca^{++} entra rapidamente no terminal em consequência da grande força motriz (que surge de modo instantâneo na repolarização) e da alta permeabilidade da membrana ao Ca^{++} (que permanece alta porque demora vários milissegundos para os canais de Ca^{++} fecharem em resposta ao novo potencial de membrana), resultando, assim, na liberação de transmissores e em uma resposta pós-sináptica (Fig. 6.4).



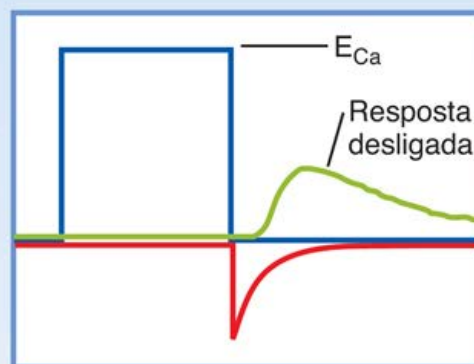
A



B



C



D

80 mV Pré
300 nA I_{Ca}
30 mV Pós

2 ms

FIG. 6.4 Corrente pré-sináptica de Ca^{++} e sua relação com a resposta pós-sináptica. A, Esquema de uma preparação de sinapse gigante de uma lula. Os eletrodos 1 e 2 são usados para aplicar fixação de voltagem no terminal pré-sináptico e registrar sua voltagem e corrente. (Observe que a tetrodotoxina e o tetraetil amônio estavam presentes para bloquear a condutância ao Na^+ e ao K^+ e, assim, isolar a condutância ao Ca^{++} .) O eletrodo 3 registra o potencial de membrana do axônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico recebeu fixação de voltagem a níveis cada vez mais despolarizantes (traçados azuis). Com uma despolarização pequena (B), uma pequena corrente de Ca^{++} tem início logo após a fixação da voltagem, continua crescendo no decorrer da fixação (corrente ligada) e então decai exponencialmente após seu término (corrente desligada). Uma voltagem maior (C) aumenta ambos os componentes, ligado e desligado, da corrente de Ca^{++} , e agora as respostas ligada e desligada são observadas na resposta pós-sináptica. D, A fixação da voltagem é agora no valor do potencial de Nernst para o Ca^{++} , de modo que não há corrente de Ca^{++} durante a voltagem, embora sejam observadas uma ampla corrente final e uma resposta desligada. (Baseado em dados de Liinas R et al. *Biophys J* 1981;33:323.)

As Vesículas Sinápticas e a Natureza Quantal da Liberação de Transmissores

Como o neurotransmissor é armazenado e como é liberado são questões fundamentais à transmissão sináptica. A resposta a estas duas perguntas teve início a partir de duas observações. A primeira foi a descoberta por microscopia eletrônica de pequenas organelas redondas ou de formato irregular, conhecidas como vesículas sinápticas, dentro dos terminais pré-sinápticos (Figs. 6.1B e 6.2). A segunda observação veio dos registros de respostas pós-sinápticas na junção neuromuscular. Normalmente, um potencial de ação em um motoneurônio causa uma grande despolarização no músculo pós-sináptico,

denominada potencial de placa motora (PPM), que equivale a um PEPS em um neurônio. Entretanto, sob condições de baixa $[Ca^{++}]$ extracelular, a amplitude do PPM é reduzida (porque a corrente pré-sináptica de Ca^{++} é reduzida, levando a uma menor elevação na $[Ca^{++}]$ intracelular, e a liberação de transmissor é proporcional à $[Ca^{++}]$). Nesta condição, observa-se o PPM flutuar entre valores discretos (Fig. 6.5). Também são observáveis pequenas despolarizações espontâneas da membrana pós-sináptica, denominadas potenciais de placa motora em miniatura (PPMm). A amplitude do PPMm (≤ 1 mV) corresponde à do menor PPM evocado sob baixa $[Ca^{++}]$, e foi demonstrado que as amplitudes de outros PPMs são múltiplos inteiros da amplitude do PPMm. Por isso, foi proposto que cada PPMm corresponde à liberação do transmissor de uma única vesícula, e que os PPMs representavam a liberação simultânea e combinada do transmissor de muitas vesículas.

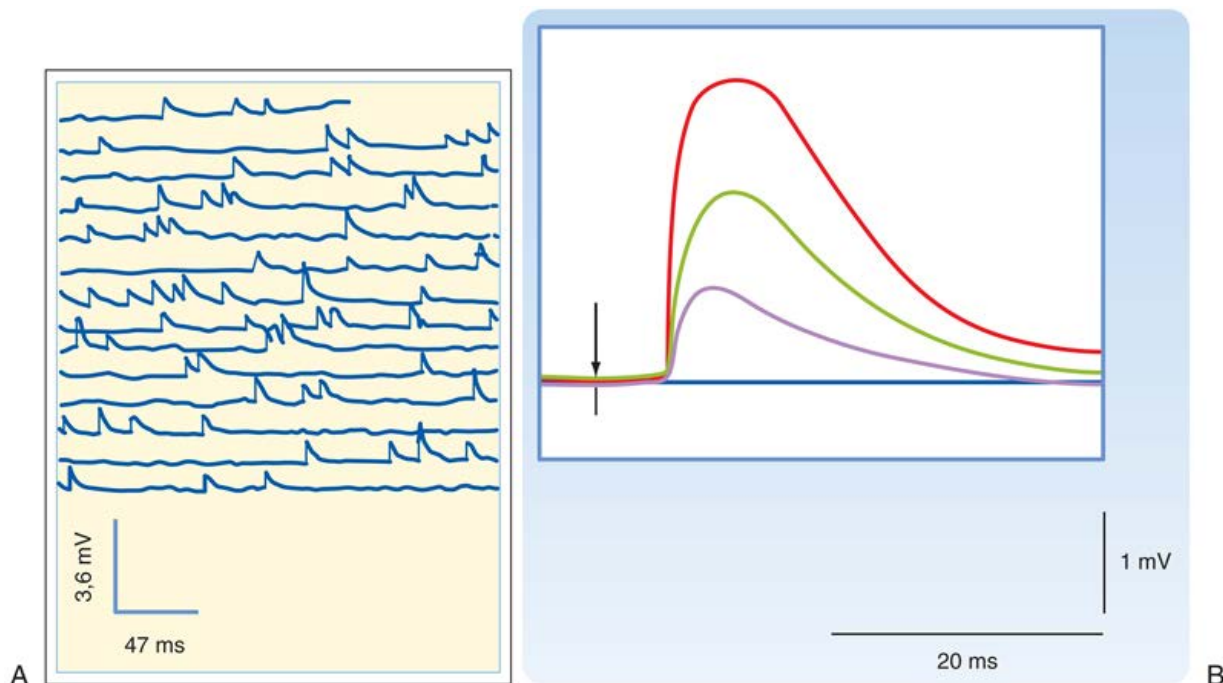


FIG. 6.5 A, PPMms espontâneos registrados em uma junção neuromuscular em uma fibra do extensor longo dos dedos de uma rã. B, PPMs evocados por estimulação nervosa sob condições de baixa $[Ca^{++}]$, diminuindo a probabilidade de liberação do transmissor. Os PPMs de pequena amplitude evocados sob estas condições variam de amplitude em etapas, com a duração de cada etapa igual ao menor PPM que, por sua vez, é igual ao tamanho dos PPMms. (Observe que nestas condições o estímulo muitas vezes falha em evocar qualquer resposta, como indicado por uma resposta horizontal.) (A, Dados de Fatt P, Katz B. *Nature* 1950;166:597; B, Dados de Fatt P, Katz B. *J Physiol* 1952;117:109.)

Esta correlação entre PPMms e vesículas implica que cada PPMm é causado pela ação de muitas moléculas do neurotransmissor que se ligam aos receptores pós-sinápticos. A hipótese de que cada PPMm poderia ser causado pela ligação de uma única molécula do transmissor e pela abertura de um único receptor pós-sináptico foi rejeitada, em parte porque respostas de amplitudes menores do que a dos PPMms podem ser geradas experimentalmente via aplicação direta de soluções diluídas de acetilcolina no músculo. De fato, calculou-se que os PPMms eram causados pela ação de cerca de 10 mil moléculas, o que corresponde bem às estimativas do número de moléculas neurotransmissoras contidas em cada vesícula isolada.

Muitos outros estudos confirmaram a hipótese vesicular de liberação do neurotransmissor. Por exemplo, estudos bioquímicos demonstraram que o neurotransmissor está concentrado nas vesículas, e a fusão das vesículas à membrana plasmática e sua depleção no citoplasma do terminal após os potenciais de ação foram demonstradas por meio de técnicas de microscopia eletrônica.

Aparato Molecular Subjacente à Liberação Vesicular

As pequenas vesículas que contêm neurotransmissores não peptídicos podem se fundir com a membrana pré-sináptica apenas em sítios específicos chamados zonas ativas. Para se tornar competente para se fundir com a membrana pré-sináptica em uma zona ativa, uma pequena vesícula deve primeiro se ancorar na zona ativa e, então, passar por um processo de ativação. Uma vez ativada, a vesícula pode se fundir e liberar seu transmissor dentro da fenda sináptica em resposta ao aumento da $[Ca^{++}]$ citoplasmática local. Em torno de 25 proteínas podem atuar na ancoragem, ativação e fusão. Algumas destas proteínas são citosólicas, enquanto outras são proteínas associadas à membrana vesicular ou à membrana plasmática pré-sináptica. As funções da maioria destas proteínas não estão completamente conhecidas. Entretanto, o conhecimento dos detalhes moleculares da liberação de transmissores aumentou muito nos últimos anos.

Assim como em outros processos exocíticos, a liberação do neurotransmissor envolve as proteínas SM (sec1/semelhante a Munc18) e SNARE (soluble N-ethyl maleimide-sensitive factor attachment protein receptor): v-SNAREs na membrana da vesícula

e t-SNAREs na membrana plasmática pré-sináptica-alvo. As interações do tipo “zíper” entre a sinaptobrevina (uma v-SNARE), a syntaxina e a SNAP-25 (ambas t-SNAREs), auxiliadas pelas proteínas SM, aproximam a membrana vesicular e a membrana plasmática pré-sináptica antes da fusão. As proteínas SNARE são alvos de várias toxinas botulínicas, as quais desorganizam a transmissão sináptica, demonstrando, assim, seu papel decisivo neste processo. Mesmo assim, estas proteínas não se ligam ao Ca^{++} , por isso outra proteína deve ser o sensor de Ca^{++} que deflagra efetivamente o evento de fusão. As evidências indicam que quase certamente uma proteína sinaptotagmina é o sensor de Ca^{++} , de modo ainda mais específico, que o segundo de seus dois domínios citoplasmáticos contém o sítio de ligação ao Ca^{++} . É interessante notar que as sinaptotagminas diferem quanto à cinética, e as regiões encefálicas tem variações quanto aos membros da família de sinaptotagminas que atuam como sensores de Ca^{++} para a fusão vesicular. Portanto, a expressão diferencial dos genes de sinaptotagmina nos neurônios pode ser um mecanismo para adaptar a cinética da liberação vesicular e, assim, ajustar as características específicas da transmissão sináptica às necessidades funcionais de cada região do SNC.

Os canais de cálcio estão localizados na membrana da zona ativa em sítios adjacentes às vesículas ancoradas. Ao se abrirem, uma pequena área de alta $[\text{Ca}^{++}]$ (um microdomínio) é criada na zona ativa. Esta alta concentração local (que dura menos de 1 ms) permite a rápida ligação do Ca^{++} à sinaptotagmina, o que deflagra a fusão da vesícula ancorada e permite a liberação de seu neurotransmissor. Apesar de acontecer em várias etapas, o processo de liberação vesicular em uma sinapse é extremamente rápido devido à estreita proximidade dos aparatos moleculares envolvidos. De fato, o tempo decorrido desde o influxo de Ca^{++} até a fusão da vesícula é de apenas 0,2 ms.

As Vesículas Sinápticas São Recicladas

Durante a transmissão sináptica, as vesículas devem se fundir à membrana plasmática para liberar seus conteúdos na fenda sináptica. Entretanto, deve haver um processo reverso, caso contrário não só seria difícil sustentar a população de vesículas como também a área de superfície da membrana pré-sináptica também aumentaria a cada evento de transmissão sináptica, e tanto seu conteúdo molecular como sua funcionalidade seriam igualmente alterados (porque, como discutido, o tipo de proteína da membrana da vesícula é diferente daquele da membrana terminal).

Parece haver dois mecanismos distintos pelos quais as vesículas são recuperadas após a liberação do conteúdo do neurotransmissor (Fig. 6.6). Um mecanismo é a via endocitótica comumente encontrada na maioria dos tipos celulares. Fossas revestidas são formadas na membrana plasmática e, então, destacam-se para formar vesículas revestidas junto ao citoplasma do terminal pré-sináptico. Em seguida, estas vesículas perdem o revestimento e passam por outras modificações (i. e., adquirem o complemento correto de proteínas de membrana e são reabastecidas com neurotransmissor) para se tornarem novamente vesículas sinápticas prontas para serem liberadas.

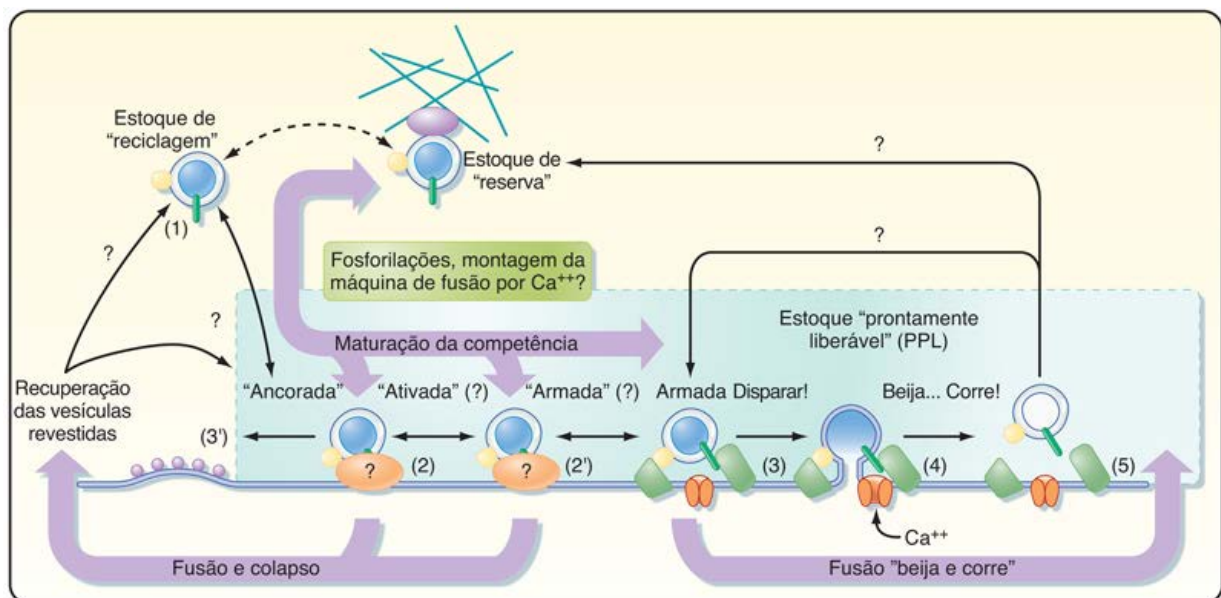


FIG. 6.6 Vias de reciclagem de vesículas. Considerava-se que as vesículas sinápticas se fundiam à membrana ao esvaziarem seus conteúdos e então eram recicladas por meio da formação das fossas revestidas de clatrina. Estas seriam endocitadas para formar vesículas revestidas (1 → [2 ou 2'] → 3' → 1). Foi proposta uma via alternativa que pode permitir a reciclagem mais rápida das vesículas. Esta via, chamada “beija e corre”, envolve apenas a fusão transiente da vesícula à membrana pré-sináptica para formar um poro através do qual os conteúdos vesiculares podem ser esvaziados, com o subsequente destacamento da vesícula da membrana (1 → 2 → 3 → 4 → 5 → 1). (Redesenhado de Valtorta F, Meldolesi J, Fesce R. Trends Cell Biol 2001;11:324.)

Surgiram evidências da existência de um segundo e mais rápido mecanismo de reciclagem (Fig. 6.6) envolvendo a fusão transiente da vesícula à membrana sináptica. Esse mecanismo foi chamado de “kiss and run” (beija e corre). Neste caso, a fusão da vesícula à membrana sináptica leva à formação de um poro através do qual o transmissor é expelido, contudo não há o colapso completo da vesícula na membrana. Em vez disso, a duração da fusão é brevíssima. Depois dessa fusão, a

vesícula se desprende da membrana plasmática e se autoveda. Assim, a membrana da vesícula retém sua identidade molecular. Seus conteúdos podem então ser simplesmente repostos, tornando-a pronta para ser usada de novo.

A importância relativa destes dois mecanismos ainda está sendo discutida. Entretanto, nas sinapses centrais, que tendem a ser pequenas e a conter relativamente poucas vesículas em comparação à junção neuromuscular, o rápido curso temporal do mecanismo “beija e corre” pode ajudar a evitar o problema de depleção das vesículas e a consequente falha de transmissão sináptica durante os períodos de alta atividade (muitos neurônios no SNC podem mostrar frequências de disparo de várias centenas de her , enquanto alguns tipos de neurônios conseguem disparar a frequências de ≈ 1.000 Hz).

Potenciais Pós-Sinápticos

Em seguida à fusão da vesícula, as moléculas do neurotransmissor são liberadas e se difundem através da fenda sináptica (um processo muito rápido), ligando-se aos receptores presentes na membrana pós-sináptica. Esta ligação leva à abertura (ou, menos frequentemente, ao fechamento) de canais iônicos. Estes canais são ditos dependentes do ligante porque sua abertura e seu fechamento são primariamente controlados pela ligação do neurotransmissor. Este mecanismo pode ser contrastado com aquele dos canais dependentes da voltagem subjacentes ao potencial de ação, cuja abertura e fechamento são determinados pelo potencial de membrana. No entanto, existem alguns canais, mais notavelmente o canal NMDA (N-metil-D-aspartato), que são tanto dependentes do ligante quanto da voltagem.

Também deve ser salientado aqui que, nesta seção, tudo que foi mencionado se refere àquilo que acontece quando o neurotransmissor se liga a receptores nos quais o canal iônico é parte integrante do próprio receptor em si. Estes receptores são referidos como receptores ionotrópicos e estão por trás daquilo que hoje é conhecido como transmissão sináptica “rápida”. Existe também uma transmissão sináptica “lenta”, mediada pelos chamados receptores metabotrópicos, em que o receptor e o canal iônico não integram a mesma molécula, e a ligação do neurotransmissor ao receptor inicia cascatas de reações bioquímicas que levam aos potenciais pós-sinápticos de aparecimento lento (veja os detalhes na seção Receptores). Apesar da diferença de curso temporal, muitos dos mesmos princípios básicos se aplicam a ambos os tipos de potencial pós-sináptico.

PEPSs

Conforme mencionado, a ligação do neurotransmissor geralmente altera o potencial de membrana da célula pós-sináptica, e estas alterações são referidas como PEPs quando aumentam a excitabilidade do neurônio ou PIPs quando inibem os disparos de potenciais de ação pelo neurônio. Os PEPs são sempre potenciais despolarizantes, enquanto os PIPs geralmente são hiperpolarizantes.

Depois que o canal dependente do ligante se abre, a direção do fluxo de corrente é determinada pela força motriz eletroquímica para os íons permeantes. Ocorre que os poros da maioria dos canais que participam dos PEPs são relativamente amplos e, deste modo, permitem a passagem da maioria dos cátions com praticamente a mesma facilidade. Considere como exemplo o canal controlado pela acetilcolina que é aberto na junção neuromuscular. O Na^+ e o K^+ são os principais cátions presentes (Na^+ no meio extracelular, e K^+ no meio intracelular). Portanto, a corrente resultante que atravessa o canal é aproximadamente a soma das correntes de Na^+ e K^+ ($I_R = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}}$). Tenha em mente que a corrente iônica que atravessa um determinado canal depende de dois fatores: a condutância do canal ao íon e a força motriz sobre o íon. Esta relação é expressa pela seguinte equação:

$$I_x = g_x \times (V_m - E_x) \quad \text{Equação 6.1}$$

onde: g_x é a condutância do canal para o íon x , V_m é o potencial de membrana, e E_x é o potencial do equilíbrio de Nernst para o íon x . Neste caso, g_x é similar para Na^+ e K^+ , por isso o principal determinante da corrente resultante são as forças motrizes relativas ($V_m - E_x$). Se a membrana está no potencial de repouso (tipicamente em torno de -70 mV), existe uma forte força motriz ($V_m - E_{\text{Na}}$) para o Na^+ entrar na célula porque este potencial está longe do potencial de Nernst para o Na^+ (cerca de $+55$ mV), enquanto há apenas uma pequena força motriz para o K^+ sair da célula, uma vez que V_m está próximo do potencial de Nernst para o K^+ (cerca de -90 mV). Assim, se os canais dependentes da acetilcolina abrirem quando a membrana estiver em seu potencial de repouso, uma intensa corrente de influxo de Na^+ e uma pequena corrente de efluxo de K^+ fluirão através do canal de acetilcolina, resultando então em uma corrente de influxo que atuará despolarizando a membrana.

A corrente resultante do influxo causado pela abertura destes canais é chamada de corrente pós-sináptica excitatória (CPSE). A [Figura 6.7A](#) contrasta o curso temporal da CPSE e o resultante PEPS na transmissão sináptica rápida. A CPSE é bem mais curta (duração aproximada de 1-2 ms) e corresponde ao tempo em que os canais estão de fato abertos. A breve duração da CPSE é devida ao fato de o neurotransmissor liberado permanecer na fenda sináptica por pouco tempo antes de ser enzimaticamente degradado ou captado pela glia ou pelos neurônios. A ligação e o desligamento de um neurotransmissor do seu receptor ocorrem rapidamente. Por isso, assim que sua concentração diminui na fenda, os canais do receptor pós-sináptico fecham rapidamente e a CPSE termina. Note como o término da CPSE corresponde ao pico do PEPS, que é seguido por um cauda prolongada. A duração da cauda e a taxa de decaimento na amplitude do PEPS refletem as propriedades passivas da membrana da célula (i. e., suas propriedades de RC) ([Cap. 5](#)). Na transmissão sináptica lenta, a

duração do PEPS reflete a ativação e a desativação de processos bioquímicos, mais do que as propriedades da membrana. A longa duração dos PEPSs rápidos regulares (em relação às CPSEs e aos potenciais de ação) é funcionalmente importante porque permite que os PEPSs se sobreponham e, assim, sejam somados. Esta somação é fundamental para as propriedades integrativas dos neurônios (veja a próxima seção, Integração Sináptica).

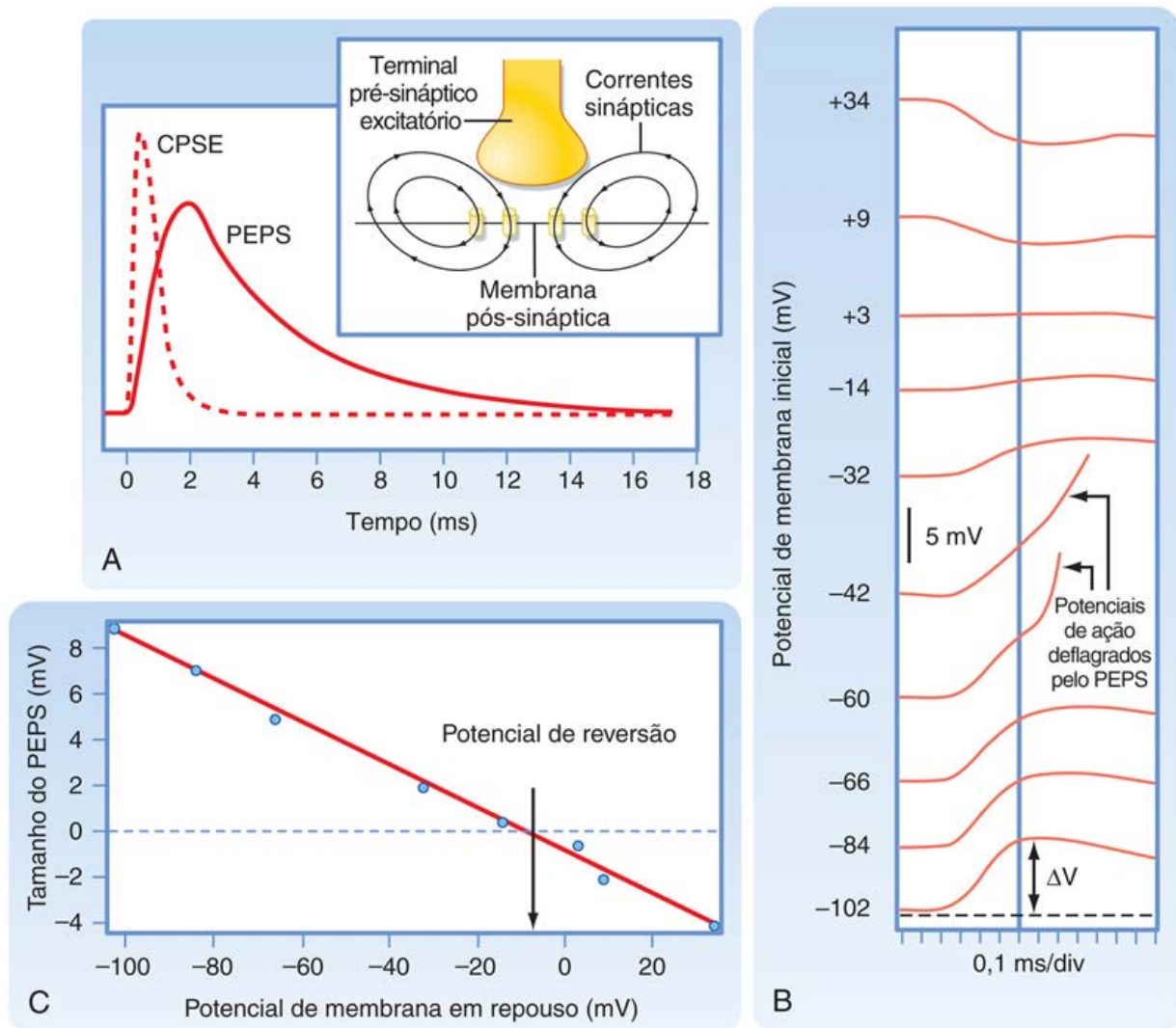


FIG. 6.7 Propriedades dos PEPSs. A, Curso temporal de um PEPS rápido em comparação ao da respectiva CPSE. Em muitos casos, como neste, a CPSE é bem mais curta do que o PEPS. Entretanto, às vezes a CPSE pode ter uma cauda bastante extensa. B, Registro intracelular de PEPSs em diferentes níveis de despolarização. Os PEPSs foram evocados em motoneurônios pela estimulação de aferentes Ia. O número à esquerda de cada traçado indica o potencial de membrana induzido pela injeção de corrente através do eletrodo. Em potenciais de membrana iniciais da ordem de -42 e -60 mV, o PEPS deflagrou um potencial de ação. Em níveis mais despolarizados, os canais de Na^+ são inativados, por isso não há disparo. C, Para determinar o potencial de reversão do PEPS, é graficamente representado o potencial de membrana inicial versus o tamanho do PEPS (ΔV). Este PEPS reverte em -7 mV. (A, Dados de Curtis DR, Eccles JC. *J Physiol* 1959;145:529; B, Dados de Coombs JS et al. *J Physiol* 1955;130:374.)

Normalmente, o PEPS despolariza a membrana e, se esta despolarização atingir o limiar, um potencial de ação é gerado. Entretanto, considere o que acontece quando os canais subjacentes ao potencial de ação são bloqueados e a membrana da célula pós-sináptica é experimentalmente despolarizada por meio da injeção de corrente com um eletrodo intracelular. Como o potencial de membrana agora está mais positivo, a força motriz diminui para o Na^+ e aumenta para o K^+ . Se a sinapse estiver ativada neste momento, a corrente resultante passando pelo canal do receptor (a CPSE) será menor por causa das alterações relativas na força motriz. Isto implica que, se o potencial de membrana for suficientemente despolarizado, haverá um ponto em que as correntes de Na^+ e de K^+ através do canal serão iguais e opostas, e assim não haverá corrente resultante nem PEPS. Se a membrana for despolarizada além deste ponto, haverá uma corrente resultante de efluxo passando pelos canais do receptor e a membrana será hiépolarizada (i. e., o PEPS será negativo). O potencial no qual não há PEPS (ou CPSE) é conhecido como potencial de reversão. Para as sinapses excitatórias, o potencial de reversão geralmente é em torno de 0 mV (± 10 mV), dependendo da sinapse (Fig. 6.7B-C).

Vale a pena salientar que um potencial de reversão é um critério-chave para demonstrar a natureza dependente do ligante (quimiossensível) em oposição à natureza dependente da voltagem de uma resposta sináptica porque as correntes que atravessam os canais dependentes da voltagem não revertem, exceto no potencial de Nernst do íon para o qual são seletivos (e, então, somente quando o canal estiver aberto neste potencial). Em consequência, além de determinado

potencial de membrana, não haverá fluxo de corrente através dos canais dependentes da voltagem porque estes estarão fechados. Em contrapartida, os canais dependentes do ligante podem ser abertos a qualquer potencial de membrana e, assim, sempre poderão ter um resultante fluxo de corrente através deles, exceto em uma voltagem específica — o potencial de reversão.

PIPSs

Assim como os PEPSs, os PIPSs são deflagrados pela ligação do neurotransmissor a receptores localizados na membrana pós-sináptica e, tipicamente, causam aumento na permeabilidade da membrana resultante da abertura dos canais dependentes do ligante (sensíveis ao ligante). Sua diferença está no fato de os canais de PIPS serem permeáveis apenas a uma única espécie iônica, seja Cl^- ou K^+ . Assim, os PIPSs terão potencial de reversão igual ao potencial de Nernst do íon que carrega a corrente subjacente. Geralmente, o potencial de Nernst para estes íons é ligeiramente negativo em relação ao potencial de repouso. Por isso, quando os canais de PIPS se abrem, há um fluxo de corrente para fora através deles e uma consequente hiperpolarização da membrana (Fig. 6.3).

No entanto, em algumas células, a ativação de uma sinapse inibitória pode não alterar o potencial (se o potencial de membrana for igual ao potencial de Nernst para Cl^- ou K^+) ou, na verdade, pode resultar em uma pequena despolarização. Mesmo assim, nestes dois casos, o potencial de reversão para o PIPS ainda é negativo em relação ao limiar para deflagração de um potencial de ação (caso contrário, aumentaria a probabilidade de produzir potencial de ação e, por definição, seria um PEPS). Pode parecer contraintuitivo que algo que despolariza a membrana ainda possa ser considerado inibitório. Contudo, se isso diminui a probabilidade de disparo, então é de fato inibitório (uma outra explicação é fornecida na seção Integração Sináptica).

Em resumo, começando a partir do potencial de membrana de repouso, os PEPSs sempre são despolarizantes, os PIPSs podem ser despolarizantes ou hiperpolarizantes, e um potencial hiperpolarizante é sempre um PIPS. Assim, a principal distinção entre as sinapses inibitória e excitatória (e entre PIPSs e PEPSs) é o modo como afetam a probabilidade da célula disparar um potencial de ação: os PEPSs aumentam a probabilidade, enquanto o PIPSs a diminuem.

Fator de segurança

As sinapses entre as células variam quanto à força e, portanto, quanto ao tamanho do potencial pós-sináptico gerado na célula pós-sináptica. Muitos fatores determinam a força sináptica, tais como o tamanho e o número de contatos sinápticos entre duas células, seu histórico e nível de atividade, e a probabilidade de fusão de vesículas para a sinapse. Para as sinapses excitatórias, a força da sinapse pode ser quantificada por aquilo que é conhecido como seu fator de segurança (a razão entre a amplitude do PEPS e a amplitude necessária para alcançar o limiar que deflagra um potencial de ação). A maioria das sinapses tem fatores de segurança baixos (< 1) e, por isso, é requerida a soma de PEPSs de várias sinapses ativas para deflagrar um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Este processo de soma está no centro da integração sináptica, a qual é abordada na próxima seção. Existem sinapses com fatores de segurança altos (> 1), sendo a junção neuromuscular um exemplo que se destaca. Quando o potencial de ação de um motoneurônio deflagra a liberação do neurotransmissor na junção neuromuscular, um potencial de placa motora (PPM; o equivalente a um PEPS em um neurônio) é gerado na fibra muscular. O PPM é tão amplo que, sob circunstâncias normais, despolariza o sarcolema bem acima do limiar de potencial de ação e, assim, sempre deflagra um potencial de ação, o que leva à contração da célula muscular. O alto fator de segurança da junção neuromuscular faz sentido porque cada célula muscular é contatada por um único motoneurônio e, se este motoneurônio estiver disparando, significa que o sistema nervoso basicamente já decidiu contrair o respectivo músculo. Em certas doenças da junção neuromuscular, como a miastenia grave e a síndrome de Lambert-Eaton, os PPMs são reduzidos de tal modo que o fator de segurança cai bem abaixo de 1 e, por isso, os PPMs às vezes falham em deflagrar potenciais de ação nas fibras musculares, levando à fraqueza muscular.

Integração Sináptica

O efeito geral de uma determinada sinapse depende de sua localização. Para entender este conceito totalmente, devemos primeiro lembrar que os potenciais de ação tipicamente são gerados no segmento inicial do axônio da célula, onde a densidade dos canais de Na^+ dependentes da voltagem é a maior e, portanto, o limiar para iniciação de um potencial de ação é o menor. São então as amplitudes de potenciais sinápticos somadas neste ponto, o segmento inicial, o aspecto fundamental para a decisão de produzir um potencial de ação. Os PEPSs gerados pelas sinapses próximas ao segmento inicial (i. e., sinapses no soma ou nos dendritos proximais) resultarão em uma despolarização maior do segmento inicial do que os PEPSs gerados pelas sinapses nos dendritos distais (Fig. 6.8A, potencial de ação único no axônio 2 versus 1). Isto ocorre porque a membrana celular vaza corrente e correntes sinápticas são geradas localmente na sinapse. Assim, mesmo que duas sinapses gerem uma CPSE local do mesmo tamanho, menos corrente local chegará no segmento inicial a partir da sinapse mais distal do que da mais proximal, resultando na geração de um PEPS menor no segmento inicial pela sinapse distal (veja discussão sobre a constante de comprimento no Cap. 5). A localização espacial da sinapse na árvore dendrítica, portanto, é um determinante importante de sua eficácia. Entretanto, como já mencionado, os PEPSs gerados pela maioria das sinapses no SNC, mesmo aqueles em posições favoráveis (i. e., perto do segmento inicial), são pequenos demais para alcançar o limiar para gerar um potencial de ação na célula pós-sináptica, conforme ilustrado na Fig. 6.8A, em que um potencial de ação no axônio 1 (distal) ou no 2 (proximal) produz PEPSs pequenos demais para deflagrar um disparo. Por

este motivo, de modo geral, são requeridos PEPs somados a partir de várias sinapses para alcançar o limiar e deflagrar um potencial de ação.

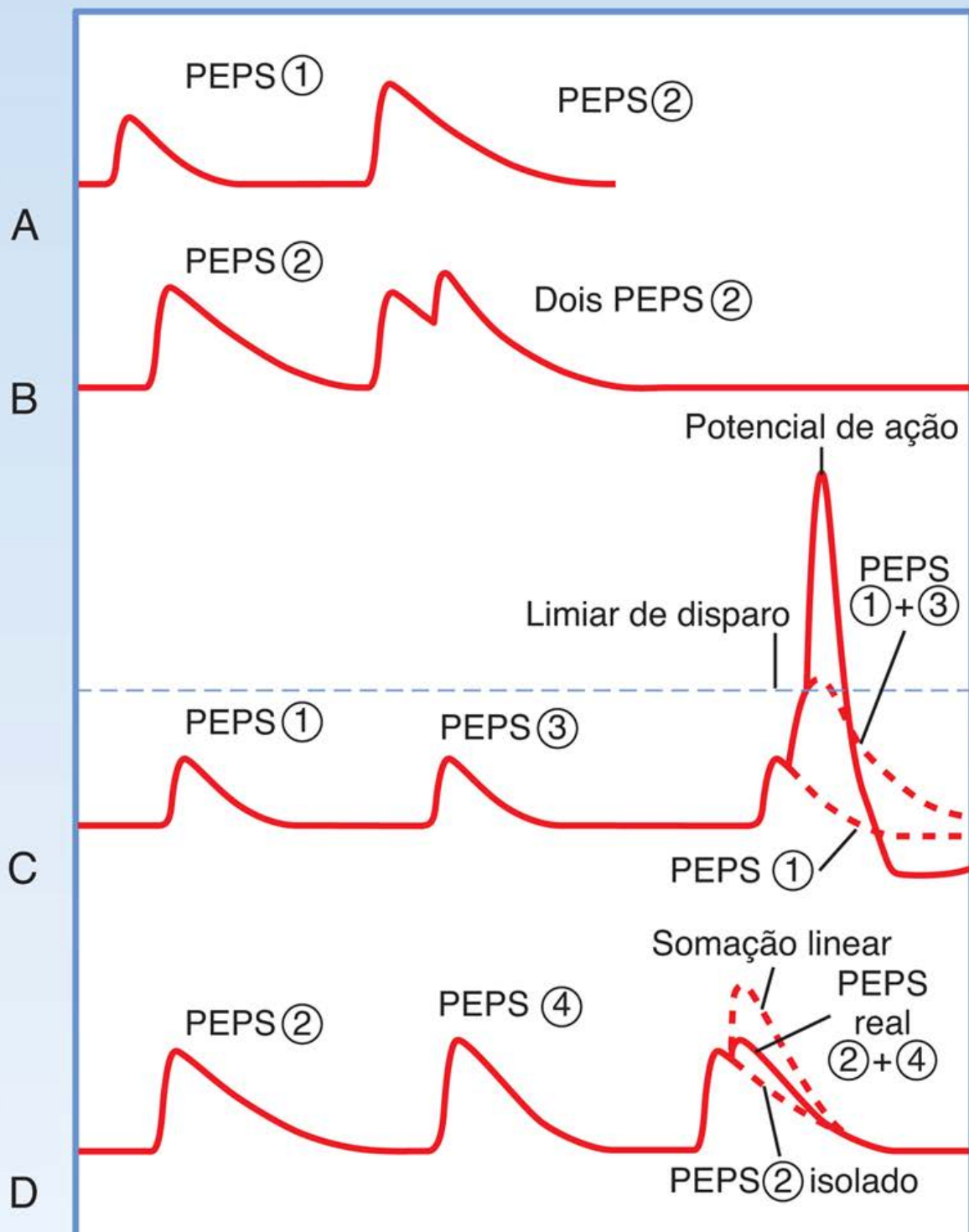
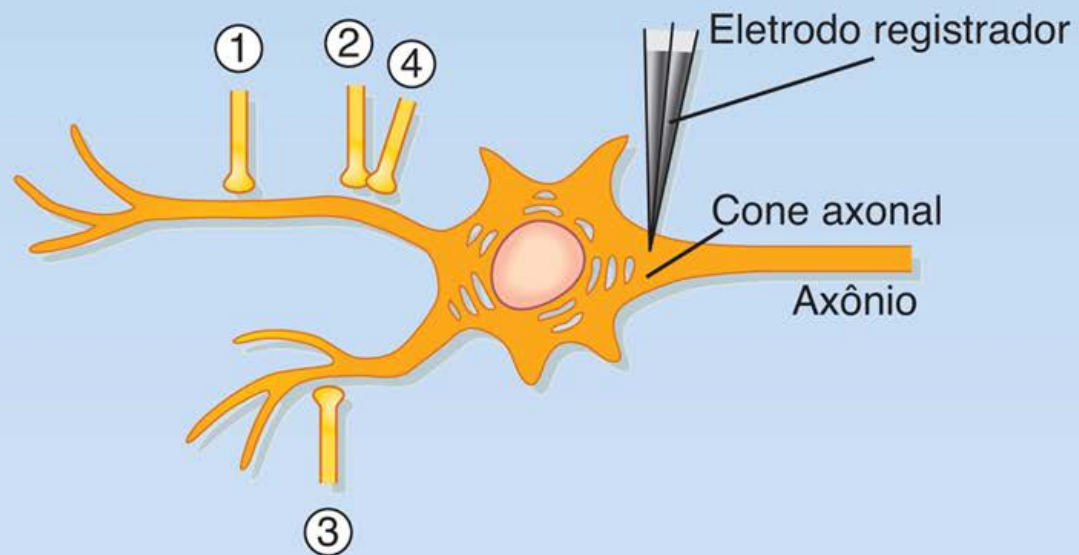


FIG. 6.8 Integração sináptica de PEPSSs registrados no cone axonal adjacente ao segmento inicial. A, Comparação dos PEPSSs evocados pelas sinapses proximais versus distais (2 versus 1). B, Somação temporal. PEPSSs em resposta a dois disparos no mesmo axônio ocorrendo em rápida sucessão (axônio 2). C, Somação espacial. Respostas evocadas por sinapses eletricamente distantes entre si (1 e 3). D, Somação sublinear de duas sinapses próximas entre si em consequência de desvio (2 e 4).

A necessidade de que vários PEPSSs se somem e assim deflagrem um disparo é o que torna a duração relativamente longa dos PEPSSs tão importante. A somação temporal se refere ao fato de os PEPSSs separados por uma latência menor do que suas durações poderem se somar. Isto está ilustrado na [Figura 6.8B](#), que mostra que a mesma sinapse é ativada várias vezes em rápida sucessão (os axônios podem disparar potenciais de ação a frequências muito acima de 100 Hz). Nesta situação, PEPSSs sucessivos estarão separados por menos de 10 ms e, portanto, irão se sobrepor e somar. Note a maior amplitude do segundo disparo.

A somação espacial se refere ao fato de os potenciais sinápticos gerados por diferentes sinapses poderem interagir. Na [Figura 6.8](#), por exemplo, suponha que os axônios 1 e 3 disparem, cada um, um potencial de ação, porém em momentos muito separados no tempo. Cada um produz um PEPS que despolariza a célula, embora seja pequeno demais para alcançar o limiar ([Fig. 6.8C](#); PEPS1, PEPS3). Em vez disto, se ambos os axônios disparassem em um intervalo de tempo curto o bastante um do outro, seus efeitos poderiam ser somados, como mostrado na [Figura 6.8C](#) (PEPS 1 + 3). Se os PEPSSs gerados pelos axônios 1 e 3 fossem simultâneos, então teríamos um exemplo de somação espacial pura. No exemplo mostrado, porém, os tempos dos dois PEPSSs estavam discretamente separados, por isso constatamos a presença de ambos os tipos de somação, espacial e temporal. O fato de os PEPSSs terem um curso temporal longo (em comparação com os potenciais de ação ou às CPSEs subjacentes) facilita ambos os tipos de integração sináptica.

No exemplo anterior, o PEPS combinado era aproximadamente a soma linear de dois PEPSSs individuais evocados por potenciais de ação nos axônios 1 e 3. É isto que ocorre quando duas sinapses estão bem distantes uma da outra. Se duas sinapses estiverem bem próximas, como os axônios 2 e 4 ([Fig. 6.8D](#)), a somação se torna menos linear devido a algo que conhecemos como efeito de desvio. Ou seja, quando a sinapse 2 está ativa, são abertos canais na membrana celular e isto significa que essa membrana está vazando mais. Sendo assim, quando a sinapse 4 também está ativa, mais de sua CPSE será perdida (desviada) ao longo da membrana dendrítica, e menos corrente estará disponível para percorrer a distância do dendrito até o segmento inicial. O resultado é que a sinapse 4 causa um PEPS menor no segmento inicial em comparação ao que teria gerado sozinha. Mesmo assim, o PEPS combinado continua sendo maior do que um PEPS causado pelas sinapses 2 ou 4 isoladamente.

Onde os PIPSSs se encaixam na integração sináptica? Em muitos casos, é possível pensar que se trata de PEPSSs negativos. Assim, enquanto os PEPSSs se somam para ajudar a trazer o potencial de membrana para cima e além do limiar de disparo, os PIPSSs se subtraem do potencial de membrana para torná-lo mais negativo e, portanto, mais longe do limiar. Na decisão de produzir ou não o potencial de ação, uma célula adiciona os PEPSSs e subtrai os PIPSSs para determinar se a soma atinge o limiar. Assim como um PEPS, a eficácia de um PIPS varia de acordo com o local.

Além de se subtraírem algebricamente do potencial de membrana, os PIPSSs exercem uma ação inibitória via efeito de desvio, como descrito anteriormente no caso dos PEPSSs. Em outras palavras, enquanto estão abertos, os canais dos PIPS aumentam o vazamento pela membrana (i. e., diminuem sua resistência) e, assim, reduzem o tamanho dos PEPSSs tornando-os menos efetivos. Este efeito de desvio explica como os PIPSSs que não alteram o potencial de membrana — ou mesmo aqueles que a despolarizam discretamente — ainda conseguem diminuir a excitabilidade da célula. Uma forma alternativa de olhar para este efeito é ver cada sinapse como um dispositivo que tenta trazer o potencial de membrana para o seu próprio potencial de equilíbrio. Como no caso dos PIPSSs este potencial está abaixo do limiar do potencial de ação, os PIPSSs tornam mais difícil para a célula produzir um disparo.

Até agora, a interação dos potenciais sinápticos tem sido apresentada assumindo-se que a membrana celular pós-sináptica seja passiva (i. e., atua como se fosse apenas um circuito de resistores e capacitores em paralelo entre si). No entanto, está claro que os dendritos e os somas da maioria ou de todos os neurônios contêm elementos ativos (i. e., canais com comporta) que amplificam e alteram os PEPSSs e PIPSSs. Por exemplo, um PEPS distal pode ter um efeito maior do que o esperado se ele ativar canais de Ca^{++} ou de Na^+ dependentes da voltagem dendriticamente localizados que reforçam sua amplitude ou até geram potenciais de ação dendríticos propagados. Outro exemplo são os canais de K^+ ativados por Ca^{++} presentes nos dendritos de alguns neurônios. Estes canais são ativados pelo influxo de Ca^{++} via canais sinápticos ou via canais de Ca^{++} dendríticos dependentes da voltagem abertos por PEPSSs, e podem causar hiperpolarizações de longa duração que efetivamente tornam a célula não excitável por dezenas a centenas de milissegundos. Como exemplo final, alguns canais de Ca^{++} são responsáveis por produzir um pico de Ca^{++} de baixo limiar. Estes canais normalmente estão inativos em potenciais de membrana de repouso, contudo a hiperpolarização que resulta de um PIPS amplo pode desativá-los e permitir que se abram (produzindo então um disparo) após o término do PIPS. Neste caso, a “inibição” de fato aumenta a excitabilidade celular. Em resumo, a integração sináptica é um processo não linear altamente complexo. Mesmo assim, os princípios básicos que acabamos de descrever continuam válidos.

Modulação da Atividade Sináptica

A integração da estimulação sináptica por um neurônio pós-sináptico, como descrito na seção anterior, é um aspecto da natureza dinâmica da transmissão sináptica. Um segundo aspecto é a possibilidade de a força das sinapses individuais variar em função de seu uso ou atividade. Ou seja, o estado funcional atual de uma sinapse reflete, até certo ponto, seu histórico.

A ativação de uma sinapse tipicamente produz uma resposta na célula pós-sináptica (i. e., um potencial pós-sináptico) que será aproximadamente o mesmo a cada momento, assumindo que a célula pós-sináptica esteja no mesmo estado. Certos padrões de ativação sináptica, porém, resultam em alterações na resposta à ativação subsequente da sinapse. Estas alterações relacionadas ao uso podem persistir por períodos curtos (milissegundos) ou longos (minutos a dias), e podem ser uma potenciação ou uma supressão da força da sinapse. Provavelmente, estas alterações são subjacentes a capacidades cognitivas como o aprendizado e a memória. Assim, os processos pelos quais a atividade resulta em alterações na eficácia de uma sinapse são um aspecto fundamental da transmissão sináptica.

Facilitação por Pulsos Pareados

Quando um axônio pré-sináptico é estimulado duas vezes em rápida sucessão, frequentemente se constata que o potencial pós-sináptico evocado pelo segundo estímulo é maior em amplitude do que aquele evocado pelo primeiro (Fig. 6.9). Este aumento é conhecido como facilitação por pulsos pareados (FPP). Note que a FPP é diferente da somação temporal, em que dois PEPSs se sobrepõem e se somam para uma resposta maior; na FPP, o segundo PEPS em si já é maior em tamanho. Se for feita a representação gráfica do tamanho relativo de dois potenciais pós-sinápticos (PPSs) em função do tempo entre os dois estímulos, a quantidade de aumento no segundo PPS se mostrará dependente do intervalo temporal. A facilitação máxima ocorre por volta de 20 ms, seguida de uma gradativa redução na facilitação conforme o intervalo de interestimulação continue a aumentar. Com intervalos de várias centenas de milissegundos, os dois PPSs exibem a mesma amplitude e nenhuma facilitação é observada. Assim, a FPP é uma alteração relativamente rápida e de curta duração na eficácia sináptica.

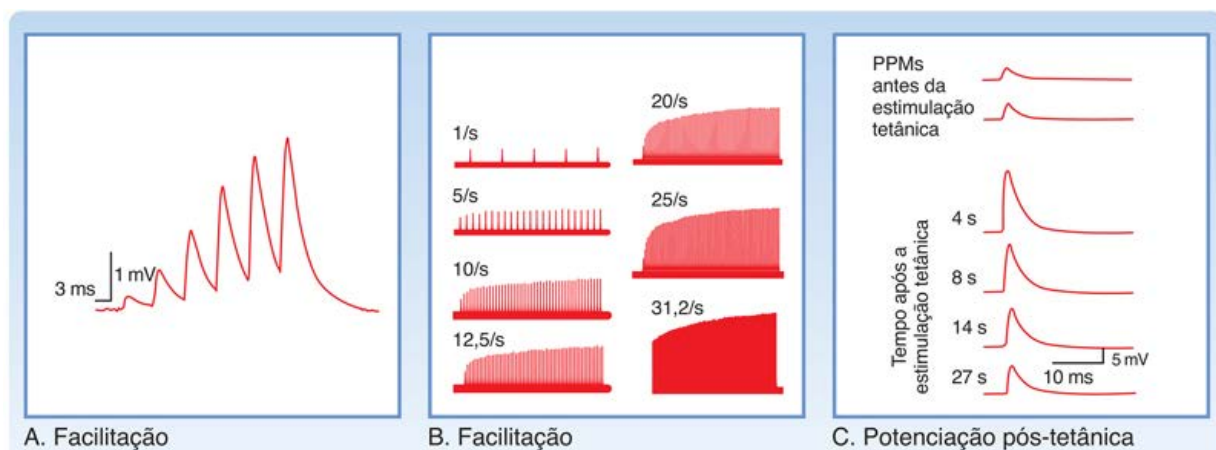


FIG. 6.9 A, Facilitação em uma junção neuromuscular. PPMs em uma junção neuromuscular no músculo sartório de uma rã foram deflagrados por potenciais de ação sucessivos no axônio motor. A transmissão neuromuscular foi inibida por 5 mM de Mg^{++} e 2,1 mM de curare, de modo a não haver potenciais de ação. B, PPMs em uma junção neuromuscular de uma rã deflagrados pela estimulação repetitiva do axônio motor a frequências distintas. Observe que a facilitação não ocorreu na menor frequência de estimulação (1/s) e que o grau de facilitação aumentou com a crescente frequência de estimulação na faixa de frequências usada. A transmissão neuromuscular foi inibida banhando a preparação em 12 a 20 mM de Mg^{++} . C, Potenciação pós-tetânica na junção neuromuscular de um sapo. Os dois traçados superiores indicam PPMs controle em resposta a potenciais de ação individuais no axônio motor. Os traçados inferiores indicam PPMs em resposta a potenciais de ação individuais após a estimulação tetânica (50 impulsos/s durante 20 s) do motoneurônio. O intervalo temporal entre o fim da estimulação tetânica e o potencial de ação é mostrado em cada traçado. O músculo foi tratado com tetrodotoxina para impedir a geração de potenciais de ação. (A, Redesenhado de Belnave RJ, Gage PW. J Physiol 1977;266:435; B, Redesenhado de Magelby KL. J Physiol 1973;234:327; C, Redesenhado de Weinrich D. J Physiol 1971;212:431.)

Potenciação Pós-Tetânica

A potenciação pós-tetânica (PPT) é similar à FPP. No entanto, neste caso, as respostas são comparadas antes e após a estimulação tetânica do neurônio pré-sináptico (dezenas a centenas de estímulos em alta frequência). Este período de estimulação tetânica aumenta a eficácia sináptica (Fig. 6.9C). Assim como a FPP, a PPT consiste em uma intensificação da resposta pós-sináptica, todavia com duração maior: dezenas de segundos a vários minutos após a cessação da estimulação tetânica.

Numerosos experimentos demonstraram que a FPP e a PPT resultam de alterações no terminal pré-sináptico e, de modo geral, não envolvem uma alteração na sensibilidade de transmissão da célula pós-sináptica. Em vez disso, a estimulação repetida leva a um número aumentado de quantas do transmissor que é liberado. Considera-se que este aumento é devido

às quantidades residuais de Ca^{++} que permanecem no terminal pré-sináptico após cada estímulo, e que ele ajuda a potencializar a subsequente liberação do transmissor. Entretanto, o mecanismo exato pelo qual este Ca^{++} residual intensifica a liberação ainda está obscuro. Parece que o Ca^{++} residual não atua simplesmente ligando-se aos mesmos sítios que o Ca^{++} que entra na zona ativa e deflagra diretamente a fusão vesicular em resposta ao potencial de ação.

Depressão Sináptica

O uso de uma sinapse também pode a curto prazo levar à depressão de sua eficácia. Normalmente, a célula pós-sináptica em uma sinapse fadigada ou deprimida responde normalmente ao transmissor quando este é aplicado a partir de uma micropipeta. Em consequência, assim como no caso da FPP e da PPT, a alteração é pré-sináptica. Em geral, considera-se que a depressão reflete a depleção do número de vesículas pré-sinápticas liberáveis. Deste modo, a depressão a curto prazo da transmissão sináptica é mais frequente e facilmente vista em sinapses com alta probabilidade de liberação após um único estímulo e sob condições que favoreçam a liberação (i. e., $[\text{Ca}^{++}]$ alta). Uma causa pós-sináptica da depressão sináptica pode ser a dessensibilização dos receptores na membrana pós-sináptica.

Ambos os processos, potenciação e depressão, podem ocorrer na mesma sinapse. Assim, de modo geral, o tipo de modulação observada dependerá de qual processo domina. Isto, por sua vez, pode refletir os parâmetros de estimulação, as condições iônicas locais e as propriedades da sinapse. Em especial, as sinapses têm diferentes probabilidades basais de liberação de vesículas. As sinapses com alta probabilidade de liberação tenderão mais a exibirem depressão pós-estímulo, enquanto aquelas com baixa probabilidade de liberação são menos propensas a depletarem seus estoques de vesículas e, assim, podem ser mais facilmente facilitadas. Às vezes, podem ocorrer respostas mistas. Durante um período de estimulação tetânica, por exemplo, uma sinapse pode mostrar resposta deprimida e, após o tétano, poderá mostrar facilitação pós-tetânica tão logo as vesículas tenham sido recicladas.

Os Receptores Pré-Sinápticos Podem Modular a Liberação de Transmissores

Assim como a membrana pós-sináptica, a membrana pré-sináptica também contém receptores para neurotransmissores. Quando estes receptores pré-sinápticos se ligam ao neurotransmissor, produzem eventos que podem modular a subsequente liberação do transmissor pelo terminal. Existem várias fontes de transmissores que se ligam aos receptores pré-sinápticos: pode ser o transmissor liberado pelo próprio terminal (i. e., automodulação, em que os receptores são referidos como autorreceptores), pode ser liberado por outro terminal pré-sináptico que faça sinapse no terminal (sinapses em série), ou pode ser um neurotransmissor atuando de modo não sináptico (veja a seção Neurotransmissores).

Os receptores pré-sinápticos podem ser ionotrópicos ou metabotrópicos. Neste último caso, é preciso lembrar que a ação destes receptores será relativamente lenta no início e terá duração prolongada, e que o efeito dependerá das cascatas de segundos mensageiros específicos que forem ativadas. Estas cascatas, enfim, poderão regular os canais pré-sinápticos de K^{+} e de Ca^{++} dependentes da voltagem, além de outras proteínas pré-sinápticas, e assim alterar a probabilidade de liberação de vesículas.

Por outro lado, a ativação de receptores pré-sinápticos ionotrópicos irá afetar diretamente as propriedades elétricas do terminal pré-sináptico e causar alterações rápidas e transitórias (milissegundos) na probabilidade de liberação de vesículas (embora também possa ter efeitos bem mais duradouros). A ligação de um receptor ionotrópico abrirá canais no terminal pré-sináptico e, deste modo, irá alterar a quantidade de transmissores liberados por um potencial de ação.

A inibição pré-sináptica se refere às ocasiões em que a ligação de receptores pré-sinápticos leva à diminuição da liberação de transmissores, podendo resultar de um ou mais mecanismos (Fig. 6.10). Primeiramente, a abertura de canais diminui a resistência da membrana e cria um desvio de corrente. Esse desvio atua afastando a corrente associada ao potencial de ação da membrana da zona ativa e, assim, diminui a despolarização da zona ativa. Isto resulta em menor ativação dos canais de Ca^{++} , menor entrada de Ca^{++} e menor liberação de transmissores. Um segundo mecanismo é a alteração do potencial de membrana causada pela abertura dos canais pré-sinápticos ionotrópicos. Se o resultado for uma pequena despolarização, haverá inativação dos canais de Na^{+} dependentes da voltagem e, com isso, diminuição da corrente associada ao potencial de ação e menor liberação de transmissores. Os receptores de ácido γ -aminobutírico do subtipo A (GABA_A) ocorrem na medula espinal e medeiam a inibição pré-sináptica por estes mecanismos. Estes receptores controlam os canais de Cl^{-} . Em geral, a abertura dos canais de Cl^{-} gera hiperpolarização. Entretanto, no terminal pré-sináptico, o gradiente de $[\text{Cl}^{-}]$ é tal que o Cl^{-} flui para fora da célula e gera uma pequena despolarização. Esta despolarização é tão pequena que não causa uma significativa abertura dos canais de Ca^{++} dependentes da voltagem; de outro modo, haveria aumento na liberação de transmissores (facilitação pré-sináptica). De fato, existem outros receptores que controlam os canais de cátion e criam despolarizações amplas, aumentando, assim, a liberação de transmissores. Além disso, os receptores nicotínicos pré-sinápticos de acetilcolina controlam um canal de cátion que é permeável ao Ca^{++} . Ao permitirem uma entrada adicional de Ca^{++} , estes receptores aumentam a liberação de transmissores a partir do terminal.

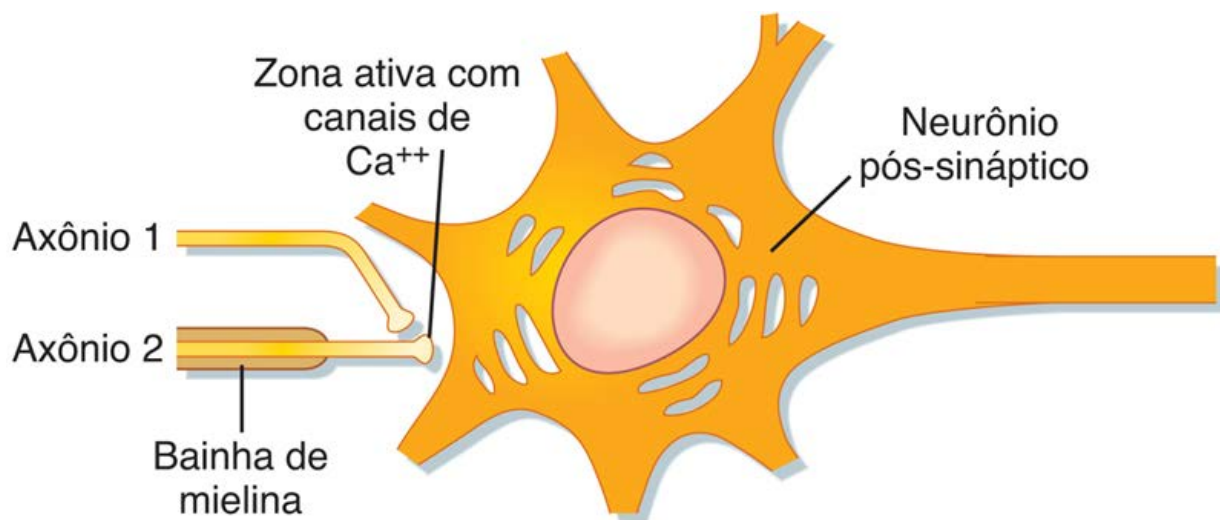


FIG. 6.10 Inibição pré-sináptica. A regeneração ativa de potenciais de ação no axônio 2 termina no último nodo. O potencial de ação então é passivamente conduzido para dentro do terminal. O axônio 1 faz uma sinapse axoaxônica com o axônio 2. A ativação desta sinapse diminui a condução do potencial de ação no axônio 2 para a zona ativa de seu terminal sináptico pelos mecanismos descritos no texto. Isto diminui a abertura dos canais de Ca^{++} dependentes da voltagem e, portanto, a liberação de neurotransmissores.

Alterações a Longo Prazo na Força Sináptica

A estimulação repetitiva de certas sinapses no encéfalo também pode produzir alterações mais persistentes na eficácia de transmissão nestas sinapses, um processo chamado potenciação a longo prazo ou depressão a longo prazo. Tais alterações podem persistir por dias a semanas, e se acredita que estejam envolvidas no armazenamento de memórias.

A aumentada eficácia sináptica que ocorre na potenciação a longo prazo provavelmente envolve alterações pré-sinápticas (maior liberação de transmissores) e pós-sinápticas (maior sensibilidade aos transmissores), contrastando com as alterações a curto prazo que envolvem somente modificações na função pré-sináptica. A entrada de cálcio na região pós-sináptica é um passo inicial requerido para que ocorram as alterações que resultam na potenciação a longo prazo da resposta da célula pós-sináptica aos neurotransmissores. A entrada de cálcio ocorre via receptores de NMDA e alguns receptores de AMPA (ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) (classes dos receptores de glutamato; veja seção Receptores). Acredita-se que a entrada de Ca^{++} ativa a Ca^{++} -calmodulina quinase II, uma proteína quinase multifuncional presente em altíssimas concentrações nas regiões pós-sinápticas. Na presença de uma alta $[\text{Ca}^{++}]$, esta quinase pode se autofosforilar e, assim, se tornar ativa. Acredita-se que a cálcio-calmodulina quinase II fosforila proteínas essenciais à indução da potenciação a longo prazo. A potenciação a longo prazo também pode ter um componente anatômico. Após a estimulação adequada de uma via pré-sináptica, o número de espinhas dendríticas e o número de sinapses nos dendritos de neurônios pós-sinápticos podem aumentar rapidamente. As alterações no terminal nervoso pré-sináptico também podem contribuir para a potenciação a longo prazo. O neurônio pós-sináptico pode liberar um sinal (foi sugerido o óxido nítrico) que intensifica a liberação de transmissores pelo terminal nervoso pré-sináptico.

Neurotransmissores

Os neurotransmissores são as substâncias que medeiam a sinalização química entre os neurônios. Para uma substância ser considerada um neurotransmissor, deve atender a vários critérios. Primeiro, deve ser demonstrado que a substância está presente no terminal pré-sináptico e a célula deve ser capaz de sintetizar essa substância. A sua liberação deve ocorrer com a despolarização do terminal. Por fim, deve haver receptores específicos para a substância na membrana pós-sináptica. Este último critério certamente é válido para as substâncias que atuam como transmissores sinápticos, porém nos interessa sermos inclusivos e, assim, incluir as substâncias que atuam em territórios amplamente disseminados, em vez de em apenas uma única sinapse. O último critério precisa ser flexibilizado para incluir as situações em que os receptores estão localizados em sítios fora da sinapse. A expressão neurotransmissão foi sugerido como termo geral para descrever as sinalizações sináptica e não sináptica entre as células.

Mais de 100 substâncias foram identificadas como potenciais neurotransmissores porque atenderam alguns (daí o qualificador "potencial") ou todos estes critérios. Estas substâncias podem ser divididas em três categorias principais: pequenas moléculas transmissoras, peptídeos e transmissores gasosos. As pequenas moléculas neurotransmissoras podem ser adicionalmente subdivididas em acetilcolina, aminoácidos, aminas biogênicas e purinas. Os três primeiros grupos de pequenas moléculas transmissoras contêm aquilo que é considerado o neurotransmissor clássico. Os demais transmissores são substâncias que foram adicionadas mais recentemente à lista de neurotransmissores, embora há muito tempo muitos já fossem conhecidos como moléculas de importância biológica em outros contextos.

Pequenas Moléculas Neurotransmissoras

Acetilcolina

No sistema nervoso periférico, a acetilcolina é o transmissor presente nas junções neuromusculares, gânglios simpáticos e parassimpáticos, e nas fibras pós-ganglionares dos gânglios parassimpáticos e de alguns gânglios simpáticos. É também um transmissor que atua no SNC, mais proeminentemente nos neurônios localizados em alguns núcleos do tronco encefálico, em várias partes do prosencéfalo basal (núcleos septais e núcleo basal de Meynert) e núcleos da base (gânglios da base), e na medula espinal (p. ex., colaterais axonais de motoneurônio). Os neurônios colinérgicos de áreas do prosencéfalo basal se projetam difusamente por todo o neocórtex e para o hipocampo e amígdala, tendo sido implicados em funções da memória. De fato, a degeneração destas células ocorre na doença de Alzheimer, uma forma de demência em que a memória é perdida de forma gradual e progressiva.



Na clínica

Alguns fármacos conhecidos como anticolinesterásicos interferem na ação da acetilcolinesterase e, assim, intensificam a ação da acetilcolina prolongando sua presença nas sinapses. Estes fármacos são os inseticidas e os agentes de guerra química, bem como alguns fármacos terapêuticos, como aqueles usados no tratamento da miastenia grave. A miastenia grave é uma doença autoimune em que anticorpos se ligam aos receptores de acetilcolina presentes na junção neuromuscular, desorganizando sua funcionalidade e acelerando a sua degradação. Esta redução dos receptores leva a um grave enfraquecimento e, por fim, à paralisia. O enfraquecimento é caracterizado pelo rápido cansaço no músculo com o uso repetido. O rápido cansaço ocorre porque o número de vesículas pré-sinápticas disponíveis para serem liberadas sofre uma queda durante um período de alta frequência dos potenciais de ação dos motoneurônios que geram essas contrações. Normalmente, devido ao alto fator de segurança da junção neuromuscular, PPMs menores porém ainda supralimiares continuariam sendo gerados e manteriam a contração muscular durante o uso repetitivo. Nos indivíduos com miastenia grave, o fator de segurança também é reduzido pela perda de receptores de acetilcolina, de modo que a diminuição na liberação de acetilcolina com a atividade repetida leva a PPMs que não conseguem deflagrar disparos e, como consequência, a contração muscular falha. Os tratamentos-padrão incluem os anticolinesterásicos, que proporcionam uma maior concentração de acetilcolina para superar parcialmente o déficit causado pelo número reduzido de receptores funcionais pós-sinápticos, bem como terapias imunossupressoras e troca de plasma, que diminuem os níveis de autoanticorpos contra o receptor de acetilcolina. Estes tratamentos são todos relativamente inespecíficos e, portanto, podem produzir muitos efeitos colaterais. Futuros potenciais tratamentos estão sendo desenvolvidas e incluem a tolerância induzida ao receptor de acetilcolina e a destruição seletiva das células B produtoras de anticorpos que atacam esse receptor.

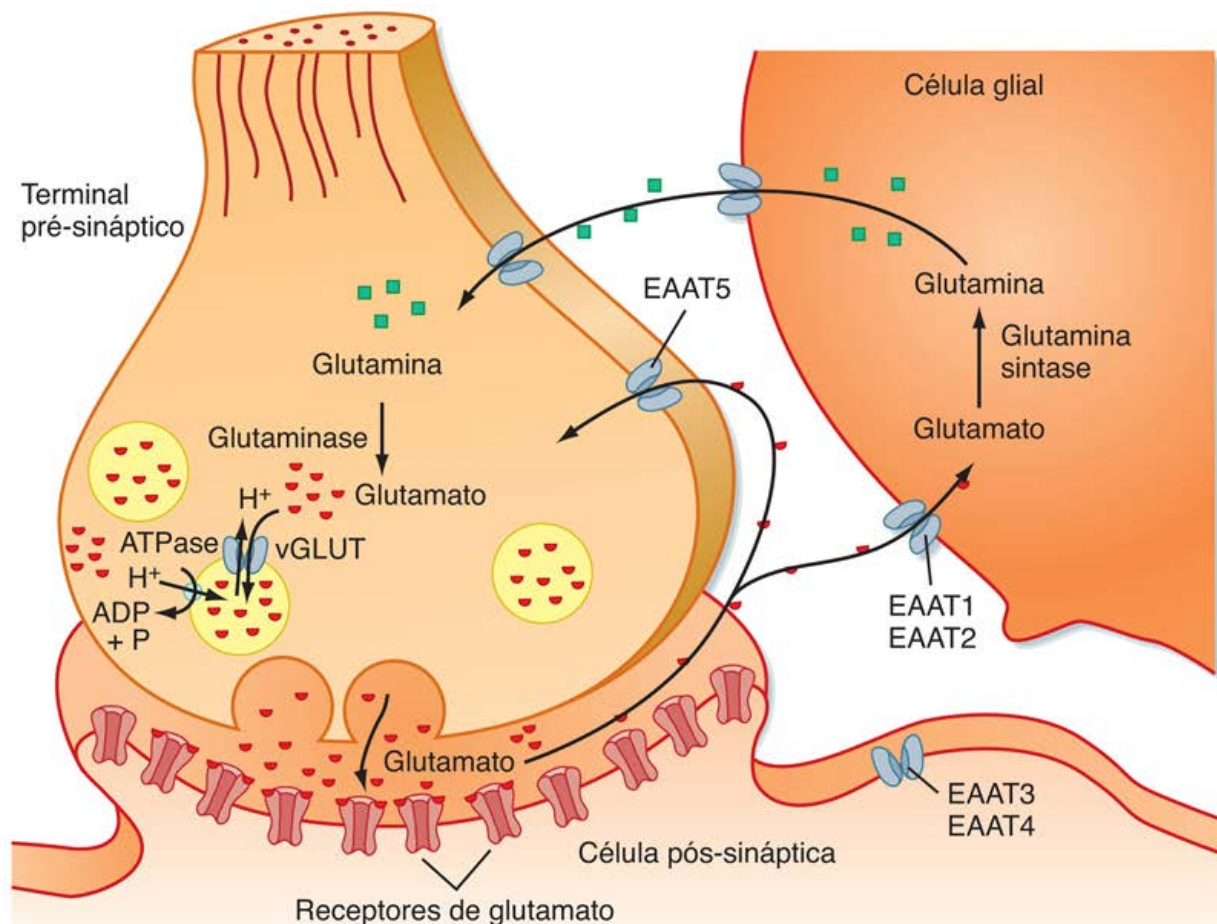
A acetilcolina é sintetizada a partir da acetil coenzima A e da colina pela enzima colina acetiltransferase, localizada no citoplasma dos terminais pré-sinápticos colinérgicos. Após a síntese, a acetilcolina é concentrada nas vesículas. Depois da liberação, a ação da acetilcolina é terminada pela ação da enzima acetilcolinesterase, que está altamente concentrada na fenda sináptica. A acetilcolinesterase hidroliza a acetilcolina em acetato e colina. A colina então é captada por um simportador de Na^+ na membrana pré-sináptica para a ressíntese de acetilcolina. A degradação enzimática extracelular da acetilcolina é incomum para um neurotransmissor na medida em que a ação sináptica de outros neurotransmissores clássicos é terminada via recaptação por uma série de proteínas de transporte especializadas.

Aminoácidos

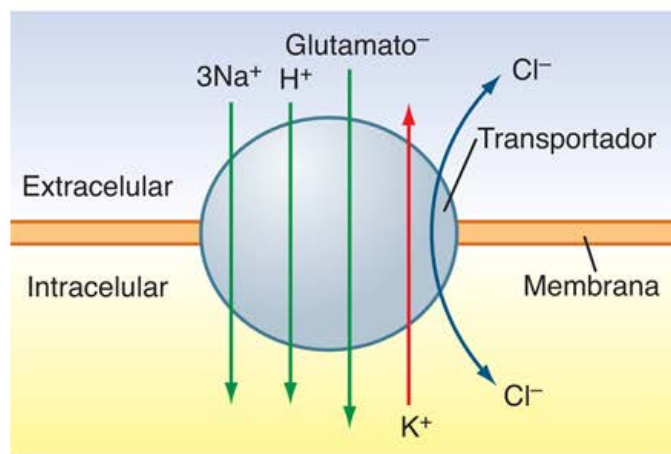
Uma variedade de aminoácidos atuam como neurotransmissores. Os três mais importantes são o glutamato, a glicina e o GABA.

O glutamato é o neurotransmissor presente na maioria esmagadora das sinapses excitatórias em todo o SNC. Apesar de seu caráter ubíquo, inicialmente foi difícil identificar neurônios específicos como sendo glutamatérgicos porque o glutamato está presente em todas as células; tem papel central em várias vias metabólicas; e é precursor do GABA, principal neurotransmissor inibitório. Mesmo assim, os resultados experimentais obtidos estabeleceram claramente o glutamato como sendo o principal neurotransmissor excitatório do SNC. Quando aplicado à célula, causa despolarização. É liberado por neurônios, e tem receptores e transportadores específicos já identificados.

Além de ser o principal neurotransmissor excitatório, o glutamato em altas concentrações é uma potente neurotoxina. Assim, a rigorosa limitação da atividade do glutamato após sua liberação do terminal pré-sináptico é necessária não só para permitir a transmissão sináptica normal como também para prevenir a morte celular. Esta tarefa é realizada por proteínas transportadoras de membrana especializadas (Fig. 6.11 e quadro NO NÍVEL CELULAR).



A



B

FIG. 6.11 Ciclo de transporte do glutamato. A, O esquema mostra o destino do glutamato liberado por um terminal pré-sináptico. Existem diferentes transportadores para recaptação de glutamato nas membranas das células pré e pós-sinápticas. Além disso, as células gliais captam glutamato e o convertem em glutamina. A glutamina então é liberada e captada pelo terminal pré-sináptico, onde é convertida de volta em glutamato antes de ser reconcentrada nas vesículas sinápticas. B, Esquema de transportador mostrando a direção do fluxo iônico associado ao movimento do glutamato através da membrana.

O GABA e a glicina atuam como neurotransmissores inibitórios. O GABA é o principal transmissor inibitório em todo o sistema nervoso. Ele é produzido a partir do glutamato por uma enzima específica (ácido glutâmico descarboxilase) presente apenas nos neurônios que usam o GABA como transmissor. Sendo assim, do ponto de vista experimental, é possível identificar células como sendo neurônios GABAérgicos inibitórios por meio do uso de anticorpos dirigidos contra essa enzima para marcá-los (imunomarcção; Fig. 6.1B). Muitos interneurônios locais são GABAérgicos. Além disso, várias regiões encefálicas contêm grandes quantidades de neurônios GABAérgicos de projeção. Os mais notáveis são os neurônios espinhosos do estriado e as células de Purkinje do córtex cerebelar. A descoberta da natureza inibitória das células de Purkinje foi especialmente surpreendente porque estas células constituem toda a saída do córtex cerebelar e, portanto, toda

a atividade cortical cerebelar funciona basicamente para suprimir a atividade de seus alvos subsequentes (núcleos cerebelares e vestibulares).

A glicina atua como um neurotransmissor inibitório em um território bem mais restrito. As sinapses glicinérgicas são predominantemente encontradas na medula espinal, onde constituem cerca de metade das sinapses inibitórias. Do mesmo modo, elas estão presentes na região inferior do tronco encefálico, no cerebelo e na retina em números significativos. É interessante notar que a glicina também exerce outra função sináptica. Em receptores excitatórios de glutamato do tipo NMDA, a glicina também deve se ligar para que o canal iônico se abra. A glicina atua então como um cotransmissor nestas sinapses. De modo geral, considerava-se que a concentração extracelular de glicina era alta o bastante sob condições fisiológicas para que os sítios de ligação de glicina do canal NMDA estivessem sempre saturados. Resultados obtidos recentemente, porém, sugerem a possibilidade de que isto nem sempre seja verdadeiro, o que implica que flutuações nos níveis de glicina também atuam como um modulador importante da transmissão sináptica mediada pelo NMDA.

Depois de serem liberados do terminal pré-sináptico, o GABA e a glicina são captados de volta para dentro do terminal nervoso e da glia adjacente por intermédio de transportadores de Na^+/Cl^- de alta afinidade acoplados à membrana. Estes transportadores de Na^+/Cl^- fazem parte da família de transportadores conhecida como família do transportador de soluto 6 (SLC6). Este grupo inclui também os transportadores de aminas biogênicas neurotransmissoras, mas difere dos transportadores de glutamato. O transporte do neurotransmissor para dentro da célula é realizado por simporte com dois íons Na^+ e um íon Cl^- . Foram identificados quatro genes codificadores (GAT1, GAT2, GAT3 e BGT1) de transportador GABA, dentre os quais GAT1 e GAT3 são altamente expressos no SNC. Dependendo da região e da espécie, estes genes podem ser expressos em neurônios e/ou na glia. Existem dois principais transportadores de glicina, GlyT1 e GlyT2. O GlyT1 é encontrado predominantemente em astrócitos e está presente em todo o SNC. Em contrapartida, o GlyT2 está localizado nos terminais nervosos glicinérgicos e está amplamente restrito à medula espinal, ao tronco encefálico e ao cerebelo.

Aminas Biogênicas

Muitos neurotransmissores incluídos nesta categoria podem ser familiares porque exercem papéis fora do sistema nervoso, frequentemente como hormônios. Entre as aminas que comprovadamente atuam como neurotransmissores, estão a dopamina, a norepinefrina (noradrenalina), a epinefrina (adrenalina), a serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) e a histamina. A dopamina, a norepinefrina e a epinefrina são catecolaminas, e compartilham uma via biossintética comum que começa com o aminoácido tirosina. A tirosina é convertida em L-dopa pela enzima tirosina hidroxilase. A L-dopa então é convertida em dopamina pela dopa-descarboxilase. Nos neurônios dopaminérgicos, a via acaba aqui. Nos neurônios noradrenérgicos, outra enzima — a dopamina β -hidroxilase — converte a dopamina em norepinefrina. A epinefrina é obtida pela adição de um grupo metil à norepinefrina via feniletanolamina-N--metil transferase. Nos neurônios serotoninérgicos, a serotonina é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano. O triptofano é primeiramente convertido pela triptofano 5-hidroxilase em 5-hidroxitriptofano que, então, é convertido a serotonina pela L-aminoácido aromático descarboxilase. Por fim, em neurônios histaminérgicos, a conversão de histidina em histamina é catalisada pela histidina descarboxilase.

A remoção de aminas biogênicas liberadas sinapticamente em geral é feita via recaptação para dentro da glia e dos neurônios pela ação de transportadores pertencentes à família de transportadores dependentes de Na^+/Cl^- . As catecolaminas são então degradadas por duas enzimas, a monoamina oxidase e a catecol O-metiltransferase.



Ao nível celular

Pelo menos cinco transportadores (EAAT1 a EAAT5, em que EAAT significa excitatory amino acid transporter [transportador de aminoácido excitatório]) que transportam glutamato ao longo da membrana plasmática foram identificados. Todos são membros da família de transportadores dependentes de Na^+/K^+ . O movimento de entrada de cada molécula de glutamato é dirigido pelo cotransporte (simporte) de três íons Na^+ e um íon H^+ , e pelo contratransporte (antiporte) de um íon K^+ para fora da célula (Fig. 6.11B). Além disso, o transportador exibe condutância ao Cl^- , embora a passagem de íons Cl^- não seja estequiometricamente associada ao transporte de glutamato. Os transportadores de glutamato são encontrados em neurônios e na glia. Entretanto, esses transportadores diferem quanto às distribuições regional e celular, e quanto às suas propriedades farmacológicas e biofísicas. Por exemplo, o EAAT2 é encontrado na glia e geralmente é responsável por mais de 90% da captação de glutamato a partir do espaço extracelular. O glutamato captado para dentro das células gliais pelo EAAT2 eventualmente é devolvido ao terminal pré-sináptico pelo ciclo glutamato-glutamina (Fig. 6.11). Dentro das células gliais, o glutamato é convertido em glutamina. Esta então é transportada para fora da célula glial e devolvida para o interior do terminal pré-sináptico, onde subsequentemente é convertida de novo em glutamato. O glutamato dentro do terminal pré-sináptico fica concentrado dentro das vesículas sinápticas pela ação de um segundo conjunto de transportadores de glutamato conhecidos como vGLUTs (transportadores de glutamato vesiculares), presentes na membrana das vesículas glutamatérgicas. O transporte de glutamato para dentro das vesículas sinápticas pelo vGLUT é dirigido pelo contratransporte (antiporte) de íons H^+ , o gradiente eletroquímico para o qual foi estabelecido pela ação de uma H^+ -ATPase na membrana da vesícula.

Dentro do SNC, as células nervosas que usam aminas biogênicas como neurotransmissores são encontradas principalmente no interior de alguns poucos núcleos do tronco encefálico, a maioria dos quais se projeta difusamente ao longo de amplas áreas encefálicas. Os neurônios noradrenérgicos são encontrados primariamente no locus coeruleus e no núcleo subcoeruleus, localizados próximos um do outro na parte dorsal da ponte rostral. Os neurônios do locus coeruleus se projetam por todo o encéfalo. Os alvos do núcleo subcoeruleus são mais limitados, mas ainda são amplamente disseminados e incluem a ponte, o bulbo e a medula espinal. (A norepinefrina também é importante no sistema nervoso periférico por ser usada pelas células simpáticas pós-ganglionares.) As fibras serotoninérgicas surgem a partir de uma série de núcleos localizados na linha média do tronco encefálico, conhecidos como núcleos da rafe. Similarmente às fibras noradrenérgicas, as fibras serotoninérgicas estão distribuídas pela maior parte do encéfalo e medula espinal. As fibras dopaminérgicas surgem a partir de duas regiões do tronco encefálico: a pars compacta da substância negra, que se projeta para o estriado; e a área do tegmental ventral, que se projeta mais amplamente para o neocórtex e áreas subcorticais, incluindo o núcleo accumbens. Os neurônios histaminérgicos estão localizados junto ao núcleo tuberomamilar do hipotálamo e se projetam difusamente por todo o SNC. Por fim, os neurônios adrenérgicos são relativamente escassos em comparação com outras aminas biogênicas transmissoras. Eles têm corpos celulares localizados em pequenos grupos celulares no bulbo rostral. O maior grupo, denominado C1, tem projeções que seguem para o locus coeruleus e vão até os níveis torácico e lombar da medula espinal, onde terminam nos núcleos autônomos das colunas celulares intermediolaterais e intermediomediais. Assim, estes neurônios são importantes para as funções autônomas, em particular as vasomotoras, como as que controlam a pressão arterial.

A natureza difusa do padrão de projeção da maioria dos sistemas de aminas espelha as funções que lhes foram atribuídas. Acredita-se que a atividade nos diferentes sistemas aminérgicos é importante para o estabelecimento dos estados encefálicos globais. Por exemplo, estes sistemas estão envolvidos no estabelecimento do nível de excitação (sono, vigília), atenção e humor. Seu envolvimento nas vias conectadas ao hipotálamo e a outros centros autônomos também indica que exercem importantes funções homeostáticas. O papel da dopamina no balanceamento do fluxo de atividade ao longo das vias dos núcleos da base (gânglios da base) e como sua perda leva à manifestação dos sintomas motores observados na doença de Parkinson são descritos no [Capítulo 9](#).

Purinas

O ATP tem o potencial de atuar como transmissor ou cotransmissor nas sinapses nos sistemas nervosos central e periférico. O ATP é encontrado em todas as vesículas sinápticas e, assim, é coliberado durante a transmissão sináptica. Ele tem seus próprios receptores que, assim como os neurotransmissores-padrão, estão acoplados a canais iônicos. Contudo, o ATP também pode modificar a ação de outros neurotransmissores com os quais seja coliberado, tais como a norepinefrina, a serotonina, o glutamato, a dopamina e o GABA. As células gliais também podem liberar ATP após certos tipos de estimulação. Uma vez liberado, o ATP é quebrado pelas ATPases e pela 5-nucleotidase em adenosina, a qual é captada novamente pelo terminal pré-sináptico.

Peptídeos

Os neurotransmissores peptídicos consistem em cadeias contendo entre três e 40 aminoácidos aproximadamente. Durante muitos anos, os estudos sobre neuropeptídeos se concentraram no hipotálamo. Entretanto, hoje está claro que os neuropeptídeos são liberados por neurônios e atuam sobre os receptores em todo o SNC, constituindo, assim, um mecanismo fundamental de neurotransmissão no SNC. Até o presente momento, mais de 100 neuropeptídeos foram identificados. Estes podem ser classificados em vários grupos funcionais, como mostrado no [Quadro 6.1](#), que lista alguns neuropeptídeos conhecidos. Hoje, está claro que muitos neurônios liberadores de neurotransmissores clássicos também liberam neuropeptídeos. Como detalhado adiante, o conhecimento sobre a interação entre os coexistentes transmissores clássicos e peptídicos se transformou em uma importante área de pesquisa. Além de serem coliberados com outro transmissor, os neuropeptídeos também podem funcionar como neurotransmissor único ou principal em uma sinapse.

Quadro 6.1 Alguns Peptídeos Neuroativos

Hormônios Hipotalâmicos

- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)
- Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)
- Hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)
- Ocitocina
- Somatostatina
- Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)
- Vasopressina

Peptídeos Relacionados ao NPY

Neuropeptídeo Y

Peptídeos Opioides

Dinorfina
Metionina encefalina
Leucina encefalina

Taquicininas

Neurocinina α
Neurocinina β
Neuropeptídeo K
Substância P

Família VIP-Glucagon

Peptídeo semelhante ao glucagon 1
Peptídeo histidina-leucina
Peptídeo hipofisário ativador da adenilil ciclase (PACAP)
Poli-peptídeo intestinal vasoativo (VIP)

Outros

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
Peptídeo natriurético encefálico
Colecistocinina (CCK)
Galanina
Hipocretinas/orexinas
Neurotensina
Motilina
Insulina
Hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH)
Neurotensina
Peptídeo liberador de prolactina
Secretoneurina
Urocortina



Na clínica

A hiperatividade das sinapses dopaminérgicas pode estar envolvida em algumas formas de psicose. A clorpromazina e os fármacos antipsicóticos a ela relacionados inibem os receptores de dopamina presentes nas membranas pós-sinápticas e, assim, minimizam os efeitos da dopamina liberada a partir dos terminais nervosos pré-sinápticos. A overdose destes fármacos antipsicóticos pode produzir um temporário estado do tipo parkinsoniano.

De algumas formas, os neuropeptídeos são como os neurotransmissores clássicos: estão concentrados nas vesículas sinápticas, sua liberação depende de Ca^{++} , e se ligam a receptores específicos presentes em neurônios-alvo. Por outro lado, há também diferenças significativas, algumas das quais levaram a denominações alternativas para a comunicação intercelular mediada por neuropeptídeos, tais como transmissão não sináptica, parassináptica e de volume. A [Tabela 6.1](#) resume algumas destas diferenças existentes entre os neurotransmissores clássicos e peptídicos.

Diferentemente dos neurotransmissores clássicos, que são sintetizados no terminal pré-sináptico, os neuropeptídeos são sintetizados no corpo celular e, então, transportados para o terminal ([Fig. 6.2](#)). Os neuropeptídeos estão concentrados em grandes vesículas eletrodensas que se dispersam por todo o terminal pré-sináptico, e não em pequenas vesículas eletrolúcidas ancoradas na zona ativa, onde as pequenas moléculas transmissoras são armazenadas. (Nos neurônios que produzem vários neuropeptídeos, os diversos peptídeos são coestocados nas mesmas vesículas.) Os receptores de neuropeptídeos não estão confinados à região sináptica e, geralmente, a ação peptídica não é limitada por mecanismos de recaptação.

Cada uma destas diferenças tem implicações funcionais. Por exemplo, o armazenamento separado de transmissores peptídicos e não peptídicos imediatamente levanta a questão sobre os dois transmissores serem ou não coliberados ou liberados diferencialmente em resposta a certos padrões de estimulação.

De fato, a liberação diferenciada de transmissores peptídicos e clássicos a partir da mesma célula foi demonstrada em vários tipos de neurônios e é, provavelmente, resultante das diferenças de estocagem das vesículas descritas. Devido à sua proximidade com as zonas ativas, as vesículas não peptídicas podem ser liberadas rapidamente (<1 ms) em resposta a potenciais de ação isolados, como resultado do influxo localizado de Ca^{++} . Assim, a estimulação de baixa frequência da célula causa apenas a liberação de transmissor não peptídico. Em contrapartida, com a estimulação do neurônio pré-sináptico a frequências maiores, há um aumento mais global da $[\text{Ca}^{++}]$ dentro do terminal nervoso, levando à liberação de neuropeptídeo e também de neurotransmissor.

Quando os neuropeptídeos são coliberados com outros transmissores, podem atuar de modo sinérgico ou antagônico. Por exemplo, na medula espinal, as taquicininas e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) atuam de modo sinérgico com o glutamato e com a substância P para intensificar a ação da serotonina. Por outro lado, as taquicininas e o CGRP antagonizam a ação da norepinefrina em outras sinapses. Devido aos diferentes perfis de ações temporal e espacial dos peptídeos versus transmissores clássicos, as interações não são simplesmente um sinergismo ou antagonismo um-a-um em uma sinapse em particular. Particularmente, a liberação mais lenta e a ausência de recaptação rápida significam que os neuropeptídeos podem agir por longos períodos, difundem-se ao longo de uma região de tecido nervoso, e afetam todas as células nessa região (que tenham os receptores apropriados), em vez de agirem apenas na sinapse específica em que foram liberados. De fato, os estudos demonstraram que muitas vezes há discrepância espacial entre os terminais pré-sinápticos que contêm um determinado neuropeptídeo e os sítios dos receptores para este peptídeo. Resumindo, os peptídeos liberados de uma sinapse em particular provavelmente afetam a população neuronal local como um todo, enquanto os transmissores clássicos coliberados atuam de modo mais pontual.

Peptídeos Opióides

Opiáceos são fármacos derivados do leite da papoula. Os compostos não derivados do ópio da papoula, mas que exercem efeitos diretos ao se ligarem a receptores de opiáceos, são chamados opióides e formam uma classe de neuropeptídeos clínica e funcionalmente importante. Do ponto de vista operacional, os opióides são definidos como compostos cujos efeitos são estereoespecificamente antagonizados por um derivado da morfina chamado naloxona.

As três classes principais de peptídeos opióides endógenos em mamíferos são as encefalinas, as endorfinas e as dinorfinas. As encefalinas são os opióides mais simples e são pentapeptídeos. As dinorfinas e endorfinas são peptídeos um pouco mais longos e que contêm uma ou outra sequência de encefalina em suas extremidades N-terminais.

Os peptídeos opióides estão amplamente distribuídos pelos neurônios do SNC e pelos neurônios intrínsecos do trato gastrointestinal. As endorfinas estão discretamente localizadas em estruturas específicas do SNC, enquanto as encefalinas e as dinorfinas têm distribuição mais ampla. Os opióides inibem os neurônios encefálicos envolvidos na percepção da dor. De fato, os peptídeos opióides estão entre os compostos analgésicos mais potentes conhecidos, e os opiáceos são usados terapeuticamente como potentes analgésicos. Exercem seu efeito analgésico se ligando a receptores específicos de opiáceos.

Substância P

A substância P é um peptídeo constituído por 11 aminoácidos. Está presente em neurônios específicos no encéfalo, em neurônios sensoriais primários e em neurônios dos plexos da parede do trato gastrointestinal. A parede do trato gastrointestinal é ricamente innervada por neurônios que formam redes ou plexos (Cap. 33). Os plexos intrínsecos do trato gastrointestinal exercem um controle primário sobre suas atividades motoras e secretórias. Estes neurônios entéricos contêm muitos dos neuropeptídeos, incluindo a substância P, que são encontrados no encéfalo e na medula espinal. A substância P está envolvida na transmissão da dor e tem potente efeito sobre a musculatura lisa.

Provavelmente, a substância P é o transmissor usado nas sinapses constituídas por neurônios sensoriais primários (seus corpos celulares estão nos gânglios da raiz posterior) com interneurônios espinais no corno dorsal da medula espinal, sendo assim um exemplo de um peptídeo que atua como transmissor primário em uma sinapse. As encefalinas atuam diminuindo a liberação de substância P nestas sinapses e, deste modo, inibem a via da sensação dolorosa na primeira sinapse da via.

Neurotransmissores Gasosos

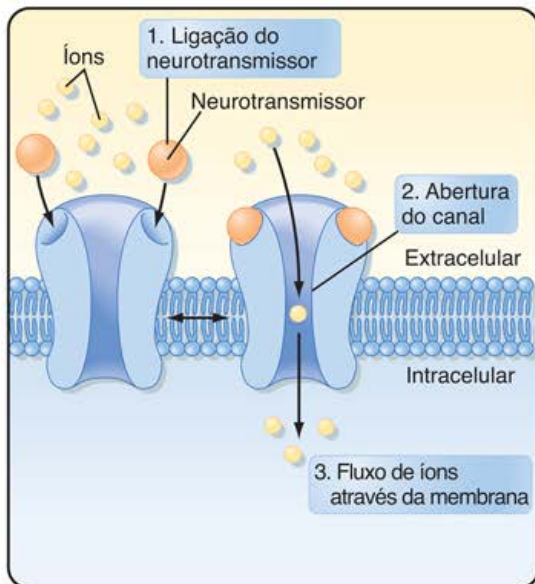
Esta é a categoria mais nova de neurotransmissores a ser definida, e ela amplia ainda mais do que os neuropeptídeos a definição usual de transmissão sináptica. Os neurotransmissores gasosos não estão concentrados em vesículas sinápticas nem são liberados por exocitose. Em vez disto, os neurotransmissores gasosos são altamente permeantes e simplesmente se difundem dos terminais sinápticos para as células vizinhas após a sua síntese, que, por sua vez, é deflagrada pela despolarização do terminal nervoso (o influxo de Ca^{++} ativa enzimas da síntese.) Além disso, não há mecanismos de recaptação específicos nem ocorre destruição enzimática, por isso sua ação parece ser terminada por difusão ou ligação a ânions superóxidos ou a várias proteínas scavenger (varredouras). O óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO) são exemplos de neurotransmissores gasosos. O NO é um transmissor nas sinapses entre motoneurônios inibitórios do sistema nervoso entérico e células musculares lisas gastrintestinais (Cap. 33). O NO também funciona como neurotransmissor no SNC. A enzima NO sintase catalisa a produção de NO como produto da oxidação da arginina em citrulina. Esta enzima é estimulada pelo aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica.

Além de servir como neurotransmissor, o NO atua como molécula transdutora de sinal tanto nos neurônios como em células não neuronais (p. ex., músculo liso vascular; [Cap. 14](#)). Uma forma de atuação do NO como molécula de transdução de sinal se dá pela regulação da guanilil ciclase, uma enzima que produz GMPc a partir de GTP. O NO se liga ao grupo heme presente na guanilil ciclase solúvel e a estimula potentemente. A estimulação dessa enzima leva à elevação do GMPc na célula-alvo. O GMPc pode então influenciar vários processos celulares.

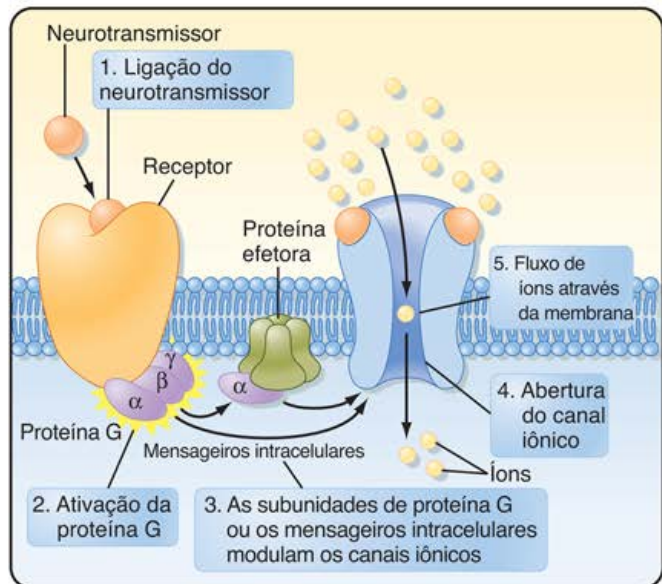
Receptores de Neurotransmissores

A vastidão de neurotransmissores usados no sistema nervoso confere a este um sistema de comunicações interneuronais específico e flexível. Estas características são intensificadas ainda mais pela variedade de receptores existentes para cada neurotransmissor. Os receptores para um determinado neurotransmissor eram tradicionalmente distinguidos principalmente pelas diferenças farmacológicas quanto à sensibilidade a agonistas e antagonistas específicos. Por exemplo, os receptores de acetilcolina foram divididos nas classes muscarínica e nicotínica, dependendo de se ligarem à muscarina ou à nicotina. De modo similar, os receptores de glutamato foram divididos em três grupos principais conforme suas sensibilidades aos agonistas NMDA, ácido cáinico ou AMPA. Apesar de útil, este esquema de classificação tem várias limitações: alguns receptores falham em ser ativados por agonistas, enquanto o próprio esquema em si falha em revelar todos os diversos subtipos de receptores existentes para um transmissor em particular. Ao longo dos últimos 15 anos mais ou menos, foram realizadas pesquisas de biologia molecular para identificar e sequenciar os genes codificadores de receptores de muitos neurotransmissores conhecidos. Considera-se que atualmente dispomos de um catálogo relativamente completo de genes para estes receptores. O que este trabalho revelou é que há uma enorme diversidade de subtipos de receptores verdadeiros e potenciais que poderiam ou não ser usados pelo sistema nervoso. Além disso, o conhecimento das sequências genéticas proporcionou um entendimento acerca da relação de diferentes proteínas receptoras entre si e com outras proteínas importantes. Este conhecimento, aliado aos resultados de estudos bioquímicos, cristalográficos e outros, levou a uma compreensão significativamente mais aprofundada sobre os funcionamentos estrutural e funcional das proteínas receptoras. Particularmente, vários receptores podem ser agrupados em famílias com base nas suas sequências genéticas, e os membros de cada família compartilham diversas características estruturais e funcionais.

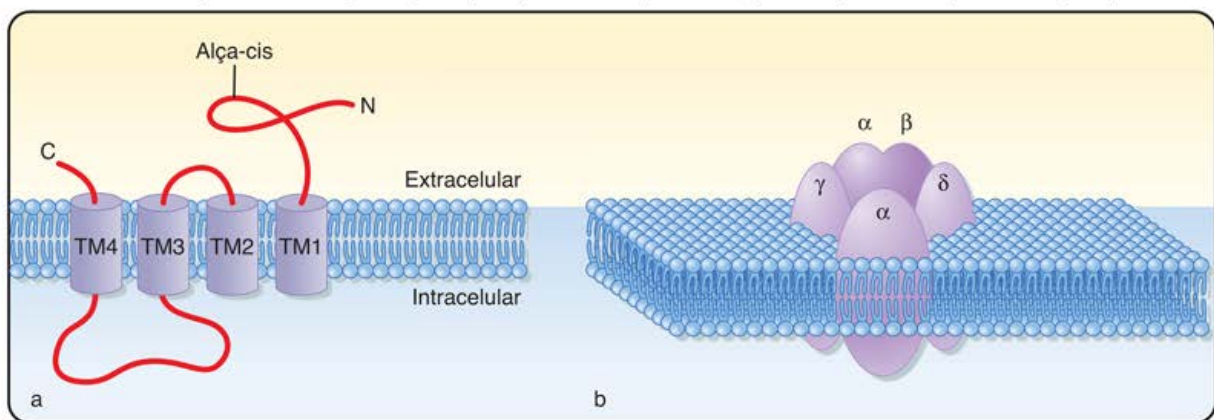
Os receptores de neurotransmissores são membros de um dos dois grandes grupos ou famílias de proteínas: canais iônicos dependentes do ligante, também conhecidos como receptores ionotrópicos; e receptores acoplados à proteína G, também referidos como receptores metabotrópicos ([Fig. 6.12A-B](#)). Quase todos os neurotransmissores clássicos e neuropeptídeos têm pelo menos um receptor do tipo metabotrópico. Muitos neurotransmissores clássicos também têm pelo menos um receptor ionotrópico. Os receptores ionotrópicos são complexos proteicos que têm um sítio de ligação extracelular para o transmissor e formam um canal iônico (poro) através da membrana celular. Ele é constituído por várias subunidades proteicas, geralmente três a cinco, cada uma das quais contendo tipicamente uma série de domínios transmembrana. Alguns destes domínios contribuem para a parede do canal iônico. A ligação do neurotransmissor altera (em geral, aumenta) a probabilidade de o canal iônico estar no estado aberto e, assim, tipicamente resulta em eventos pós-sinápticos que surgem e decaem rapidamente com duração de vários milissegundos. Os receptores ionotrópicos são subjacentes aos PEPSs e PIPs rápidos, como descrito anteriormente.



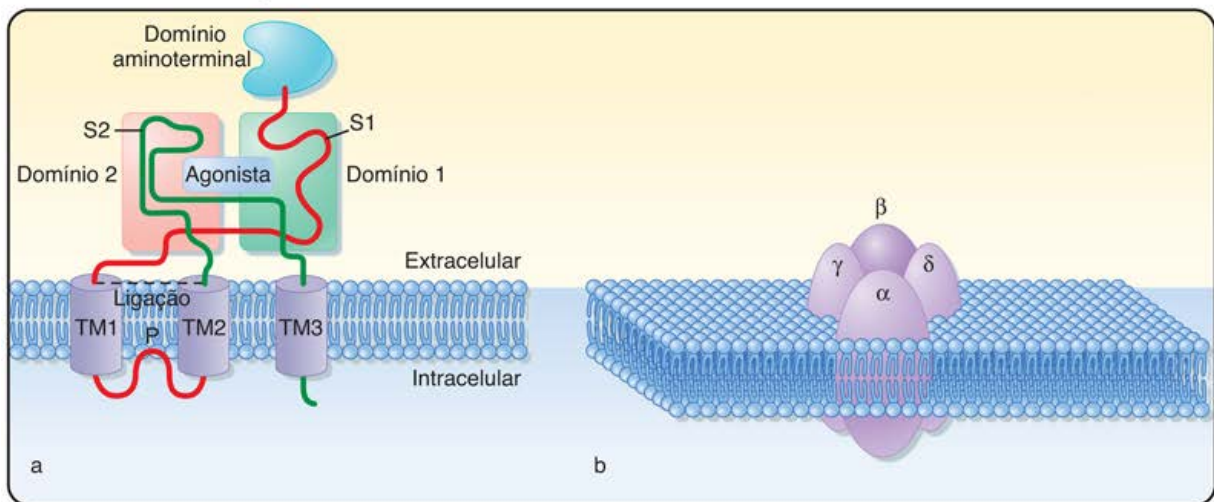
A Canais iônicos dependentes do ligante (ionotrópicos)



B Receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos)



C Canais da família de alça-cis



D Canais de glutamato

FIG. 6.12 Receptores de neurotransmissores. São mostrados a estrutura básica e o mecanismo de ação para os canais iônicos dependentes do ligante (receptores ionotrópicos) (A) e para os receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos) (B). As estruturas detalhadas dos receptores ionotrópicos de alça-cis e de glutamato são mostradas em C e D, respectivamente. Os receptores de alça-cis incluem os receptores ionotrópicos para GABA, a glicina, a serotonina e a acetilcolina. Observe as diferentes topologias de membrana das subunidades individuais destas duas classes de receptores: quatro domínios transmembrana para receptores de alça-cis e três mais uma alça de poro para receptores de glutamato. As alças de poro formam a parede interna do canal de glutamato, enquanto o domínio transmembrana 2 forma a parede interna dos receptores de alça-cis. (A e B, De Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.)



Ao nível celular

Os receptores ionotrópicos podem ser divididos em várias superfamílias. Os membros da superfamília de alça-cis têm subunidades peptídicas contendo um domínio extracelular N-terminal que exibe uma alça delimitada por resíduos de cisteína. Esta família abrange os receptores ionotrópicos para acetilcolina, a serotonina, o GABA e a glicina. Em adição à alça de cisteína que define a família, estes receptores compartilham as seguintes características comuns: são pentâmeros, com cada subunidade peptídica tendo quatro domínios transmembrana, o neurotransmissor se liga ao domínio N-terminal, e se pensa que os domínios transmembrana secundários formam a parede do poro iônico.

Os receptores ionotrópicos de glutamato e de ATP formam duas outras superfamílias de receptores ionotrópicos — os detalhes de cada uma são fornecidos nas seções correspondentes adiante. Os canais de potencial receptor transiente (TRP), importantes para a transdução das sensações de dor e temperatura, formam ainda outra família (Cap. 7).

Os receptores metabotrópicos não são canais iônicos. Em vez disto, são monômeros proteicos contendo um sítio de ligação extracelular para um transmissor específico e um sítio de ligação intracelular para uma proteína G. A ligação do receptor leva à ativação de uma proteína G, sendo esta a primeira etapa em uma cascata de transdução de sinal que altera a função de um canal iônico na membrana pós-sináptica. Contrastando com os receptores ionotrópicos, os receptores metabotrópicos medeiam os fenômenos pós-sinápticos de aparecimento lento e que podem ter duração de centenas de milissegundos a minutos. Devido às diversas cascatas bioquímicas que iniciam, exibem grande potencial de causar nos neurônios alterações que estão além de apenas gerar um potencial pós-sináptico.

Receptores de Acetilcolina

Os receptores de acetilcolina foram originalmente classificados segundo uma base farmacológica (sensíveis à nicotina ou à muscarina) em dois grupos principais. Esta classificação corresponde também àquela baseada em estudos biológicos estruturais e moleculares. Os receptores nicotínicos são membros da família de alça-cis ionotrópica, enquanto os receptores muscarínicos fazem parte da família metabotrópica de proteínas receptoras.

Os receptores nicotínicos medeiam a transmissão na junção neuromuscular, conforme descrito anteriormente. Entretanto, os receptores nicotínicos também estão presentes no SNC. O receptor nicotínico contém um canal catiônico relativamente não seletivo, por isso a ligação da acetilcolina produz PEPS. Sendo membros da família de alça-cis, os receptores de acetilcolina são pentâmeros construídos a partir de uma série de tipos de subunidades chamadas α , β , γ , δ , ϵ , algumas das quais contendo vários membros. Na junção neuromuscular, o canal é construído a partir de 2α , β , δ , ϵ ; enquanto no SNC, a composição é tipicamente 3α , 2β . Além disso, todos os receptores da junção neuromuscular usam a subunidade α_1 , enquanto os receptores centralmente localizados usam uma das subunidades α de α_2 a α_{10} . Conforme observado, as subunidades diferenciadoras resultam em receptores com diferentes sensibilidades farmacológicas e seletividade cinética e de canal.

Existem cinco subtipos de receptor muscarínico de acetilcolina conhecidos (M_1 a M_5). Todos são receptores metabotrópicos, porém estão acoplados a diferentes proteínas G e, assim, podem ter efeitos distintos sobre a célula. M_1 , M_3 e M_5 estão acoplados a proteínas G insensíveis à toxina pertússica, enquanto M_2 e M_4 estão acoplados a proteínas G sensíveis à toxina pertússica. Cada tipo de proteína G está acoplado a diferentes enzimas e vias de segundo mensageiro (Cap. 3).

Receptores de Aminoácidos Inibitórios: GABA e Glicina

Como notado, as sinapses inibitórias mais comuns no SNC usam glicina ou GABA como transmissores. As sinapses inibitórias mediadas por glicina são comuns na medula espinal, enquanto as sinapses GABAérgicas constituem a maioria das sinapses inibitórias no encéfalo.

Ambos, glicina e GABA, têm receptores ionotrópicos que são membros da família de alça-cis, compartilhando, assim, algumas características já descritas. Além disso, cada um destes receptores tem um canal de Cl^- que se abre quando a porção do receptor está ligada. Portanto, a probabilidade de estes canais abrirem e o tempo médio que um canal permanece aberto são controlados pela concentração do neurotransmissor para o qual o receptor é específico.

Os receptores de glicina são pentâmeros e podem ser heterômeros de subunidades α e β (razão 3:2) ou homômeros. É interessante notar que a composição molecular parece estar relacionada à sua localização celular, com os heterômeros localizados pós-sinápticamente e os homômeros localizados extrassinápticamente. A subunidade β parece se ligar a uma proteína estrutural intracelular chamada gefirina, que parece ajudar a localizar os receptores no sítio pós-sináptico. A subunidade α contém o sítio de ligação de glicina e existem quatro genes codificadores de subunidades α distintas (e as variantes splice de cada uma). Cada variante resulta em um receptor que exibe diferentes condutância, cinética, afinidades com agonista e com antagonista, e sítios moduladores. É intrigante o fato de as variantes das subunidades serem diferencialmente expressas durante o crescimento e em regiões encefálicas distintas.

O GABA tem dois receptores ionotrópicos diferentes (GABA_A e GABA_C) codificados por arranjos distintos de genes. Assim como os receptores de glicina, ambos controlam um canal de Cl^- . Os receptores GABA_A são heterômeros gerados a

partir de sete classes de subunidades, três das quais têm vários membros. A configuração mais comum é $\alpha_1, \beta_2, \gamma_2$ em uma estequiometria 2:2:1 que pode constituir 80% dos receptores. Entretanto, muitos outros heterômeros são encontrados no encéfalo. Como ocorre com a glicina, subunidades diferentes conferem propriedades distintas ao receptor. Os receptores GABA_A, por exemplo, são os alvos de duas classes de fármacos: benzodiazepínicos e barbitúricos. Os benzodiazepínicos (p. ex., diazepam) são amplamente usados como fármacos ansiolíticos e relaxantes. Os barbitúricos são usados como sedativos e anticonvulsivos. Ambas as classes de fármacos se ligam a sítios distintos nas subunidades α dos receptores GABA_A e aumentam a abertura dos canais de Cl⁻ dos receptores em resposta ao GABA. As ações sedativa e anticonvulsiva dos benzodiazepínicos parecem ser mediadas por receptores contendo a subunidade α_1 , enquanto os efeitos ansiolíticos advêm da ligação a receptores contendo a subunidade α_2 . Os receptores GABA_C são estruturalmente semelhantes aos receptores GABA_A, exceto por apresentarem um perfil farmacológico diferente (p. ex., não são afetados pelos benzodiazepínicos) e serem codificados por um conjunto diferente de genes (Q_1, Q_2 e Q_3).

O GABA_B é um receptor metabotrópico. A ligação do GABA a este receptor ativa uma proteína ligadora de GTP heterotrímica (proteína G; [Cap. 3](#)), levando à ativação de canais de K⁺ e, assim, à hiperpolarização da célula pós-sináptica, bem como à inibição dos canais de Ca⁺⁺ (quando localizados pré-sinápticamente) e, portanto, acarretando diminuição na liberação do transmissor.

Receptores de Aminoácidos Excitatórios: Glutamato

O glutamato tem receptores ionotrópicos e metabotrópicos. Com base nas propriedades farmacológicas e na composição de subunidades, vários subtipos de receptores ionotrópicos distintos são reconhecidos: AMPA, cainato e NMDA. De modo geral, existem 18 genes conhecidos que codificam subunidades para os receptores ionotrópicos do glutamato. Os genes são divididos em várias famílias (AMPA, cainato, NMDA e δ) que correspondem essencialmente aos subtipos farmacológicos dos receptores. Cada receptor de glutamato é um tetrâmero. Assim, existe certa correspondência entre os genes e os tipos de receptor que são formados. Os receptores AMPA, por exemplo, são formados a partir das subunidades GluR1 a GluR4; os receptores cainato requerem as subunidades KA1 ou KA2 e GluR5 a GluR7; e todos os receptores NMDA têm subunidades NR1 mais alguma combinação de subunidades NR2 e NR3. Como mencionado sobre os outros receptores, as propriedades do receptor variam com a composição de subunidades. Os receptores ionotrópicos de glutamato são excitatórios e contêm um canal catiônico-seletivo. Assim, todos os canais são permeáveis ao Na⁺ e ao K⁺, mas somente um subgrupo permite a passagem de Ca⁺⁺.

Os receptores AMPA e cainato se comportam como canais dependentes do ligante clássicos, conforme já discutido. Com a ligação do glutamato ao receptor, o canal se abre e permite o fluxo de corrente, gerando, assim, um PEPS. Os canais NMDA são diferentes. Primeiro, requerem a ligação de glutamato e glicina para abrirem. Em segundo lugar, exibem sensibilidade à voltagem resultante do bloqueio do canal pelo Mg⁺⁺. Em outras palavras, durante o potencial de membrana em repouso (ou mais negativo), um íon de Mg⁺⁺ bloqueia a entrada do canal de modo que, mesmo quando o glutamato e a glicina estão ligados, não há fluxo de corrente através do canal. Entretanto, se a célula estiver despolarizada (seja experimentalmente ou por injeção de corrente através de um eletrodo ou outros PEPSs), o bloqueio de Mg⁺⁺ é desfeito e a corrente pode então fluir pelo canal. Um aspecto adicionalmente interessante dos canais NMDA é o fato de eles geralmente serem permeáveis ao Ca⁺⁺ que, por sua vez, pode agir como segundo mensageiro. A combinação de sensibilidade à voltagem e permeabilidade ao Ca⁺⁺ dos canais NMDA levou a hipóteses referentes ao seu papel nas funções de aprendizado e memória ([Cap. 10](#)).

Oito genes codificadores de receptores metabotrópicos de glutamato foram identificados e classificados em três grupos. Os receptores do grupo I são encontrados pós-sinápticamente, enquanto os receptores dos grupos II e III são encontrados pré-sinápticamente. Estes receptores geram PEPSs lentos e, provavelmente no mínimo tão importante quanto, deflagram cascatas de segundos mensageiros ([Cap. 3](#)).

Receptores de Purina (ATP)

As purinas têm duas famílias de receptores: uma família ionotrópica (P2X) e uma família metabotrópica (P2Y). Existem sete tipos de subunidades P2X identificados que formam canais e representam sua própria superfamília de canais dependentes do ligante. Cada subunidade tem apenas dois domínios transmembrana, com a alça entre estes dois domínios localizada extracelularmente e contendo o sítio de ligação de ATP. Os receptores são heterotrímeros ou homotrímeros, ou ainda hexâmeros. Em geral, estes receptores formam um canal catiônico que é permeável a Na⁺, K⁺ e Ca⁺⁺. A distribuição de subunidades no encéfalo varia de modo significativo, com algumas subunidades exibindo distribuição bem ampla (P2X₂) e outras sendo bastante limitadas (P2X₃, está presente principalmente nas células envolvidas em vias relacionadas com a dor).

Os receptores metabotrópicos de purina são codificados por 10 genes, mas apenas seis são expressos no SNC humano. Estes receptores exibem as características típicas de receptores acoplados à proteína G e comprovadamente ativam correntes de K⁺, além de modular o receptor NMDA e correntes de Ca⁺⁺ dependentes da voltagem. Uma distinção de localização interessante entre os receptores P2X e P2Y é que, embora ambos estejam presentes nos neurônios, estes últimos predominam nos astrócitos.

Por fim, além dos receptores P2X e P2Y, que respondem ao ATP, há receptores de adenosina responsivos à adenosina que é liberada após a quebra enzimática do ATP. Estes receptores estão localizados pré-sinápticamente e atuam inibindo a transmissão sináptica via inibição do influxo de Ca⁺⁺.

Receptores de Aminoácidos Biogênicos: Serotonina, Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina, Histamina

Com exceção de uma classe de receptores de serotonina (5-HT₃) que integram a família ionotrópica de alça-cis, os receptores para várias aminoácidos biogênicos são, todos, receptores do tipo metabotrópico. Assim, estes neurotransmissores tendem a agir em escalas de tempo relativamente longas gerando potenciais sinápticos lentos e iniciando cascatas de segundo mensageiro. Os agonistas e os bloqueadores de muitos destes receptores são ferramentas clínicas importantes para tratar vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos. O papel dos diferentes receptores de dopamina nos distúrbios dos gânglios (núcleos) da base será abordado na parte deste livro dedicada aos sistemas motores (Cap. 9).

Receptores de Neuropeptídeos

Como no caso das aminoácidos biogênicos, os receptores para vários peptídeos são essencialmente do mesmo tipo metabotrópico e estão acoplados a proteínas G que medeiam os efeitos via cascatas de segundo mensageiro. Vale a pena repetir que os estudos demonstram de maneira consistente a incompatibilidade entre as localizações dos terminais contendo um peptídeo em particular e os receptores para esse peptídeo. Desta forma, estes receptores frequentemente são ativados por neurotransmissores que se difundem pelo espaço extracelular e não apenas nas sinapses. Isto implica que estes receptores experimentarão concentrações bem menores de agonista e, de fato, são muito sensíveis aos seus agonistas.

Receptores de Neurotransmissores Gasosos

Diferentemente dos outros neurotransmissores já abordados, o NO e o CO não se ligam a receptores. Uma forma pela qual ambos afetam a atividade celular é a ativação das enzimas envolvidas em cascatas de segundo mensageiro, como a guanilil ciclase. Além disso, foi demonstrado que o NO modifica a atividade de outras proteínas, como os receptores NMDA e a bomba de Na⁺/K⁺-ATPase, ao promover sua nitrosilação.

Pontos-Chave

1. Ambas as sinapses, elétrica e química, são meios de comunicação importantes no sistema nervoso dos mamíferos.
2. As sinapses elétricas conectam diretamente o citosol de dois neurônios e permitem um fluxo de corrente bidirecional rápido entre neurônios. Atuam como filtros passa baixa.
3. As junções comunicantes são os correlatos morfológicos das sinapses elétricas. As junções comunicantes contêm canais formados por hemicanais chamados conexons. Os conexons são formados por proteínas chamadas conexinas.
4. A transmissão sináptica química clássica envolve a liberação de um transmissor na fenda sináptica e a ligação deste transmissor aos receptores presentes na membrana pós-sináptica adjacente.
5. A entrada de cálcio no terminal pré-sináptico deflagra a liberação do neurotransmissor. A liberação do neurotransmissor é quantal, como demonstrado primeiro pelo registro de PPMs na junção neuromuscular da rã.
6. O transmissor é armazenado em vesículas sinápticas no terminal pré-sináptico. As vesículas são os elementos quantais. Ou seja, a liberação de transmissor de uma vesícula causa um PPM na junção neuromuscular ou, de modo equivalente, um PPSm em uma sinapse central.
7. Muitas proteínas estão envolvidas na ancoragem, ativação e fusão de vesículas sinápticas. A sinaptotagmina é o sensor de Ca⁺⁺ para deflagração da fusão vesicular.
8. As sinapses excitatórias e inibitórias aumentam ou diminuem, respectivamente, a probabilidade de o neurônio pós-sináptico produzir um disparo.
9. O potencial de reversão é o potencial de membrana em que há inversão do fluxo líquido de corrente por um canal controlado por ligante. As sinapses excitatórias geram potenciais despolarizantes (PEPSs) que têm potenciais de reversão positivos em relação ao limiar de disparo, mais frequentemente como resultado da abertura de canais de cátion não seletivos.
10. As sinapses inibitórias geram PIPSs que têm potenciais de reversão mais negativos do que o limiar de disparo, mas não necessariamente negativos em relação ao potencial de repouso. As sinapses inibitórias podem diminuir a probabilidade de disparo via dois mecanismos: hiperpolarização da membrana e diminuição na resistência ao estímulo do neurônio, o que leva a um desvio de correntes sinápticas.
11. O processo pelo qual um neurônio decide disparar um potencial de ação como resultado de seus estímulos é referido como integração sináptica. A soma de PEPSs e PIPSs pode ser altamente não linear e depende de muitos fatores, tais como a geometria da árvore dendrítica, a localização dos estímulos sinápticos em relação ao segmento inicial, e as propriedades passivas (RC) e ativas da membrana da célula.
12. A eficácia da transmissão sináptica depende do curso temporal e da frequência dos potenciais de ação no neurônio pré-sináptico. A facilitação, a potenciação pós-tetânica e a potenciação a longo prazo são exemplos da

eficácia aumentada da transmissão sináptica em resposta às várias estimulações prévias de uma sinapse. A depressão a longo prazo é um exemplo de eficácia reduzida resultante da ativação prévia da sinapse.

13. O sistema nervoso usa centenas de neurotransmissores. Os neurotransmissores podem ser divididos em algumas classes funcionais: pequenas moléculas transmissoras (acetilcolina, aminoácidos, aminas biogênicas e purinas), peptídeos e gases (CO e NO). A ação de um neurotransmissor depende de seus receptores pós-sinápticos. A maioria dos transmissores não gasosos tem receptores ionotrópicos e metabotrópicos.
14. As pequenas moléculas transmissoras atuam localmente, principalmente em uma única sinapse, e a duração de sua ação é limitada pela recaptação e degradação enzimática. Os peptídeos podem se difundir a partir de seus sítios de liberação pré-sináptica e, assim, têm o potencial de afetar todas as células de uma região próxima. Os transmissores gasosos são livres para se difundir a partir de seus sítios de liberação.
15. Os receptores ionotrópicos contêm um canal iônico cujo estado (aberto versus fechado) é controlado pela ligação do neurotransmissor ao receptor. Os receptores metabotrópicos ativam segundos mensageiros quando da ligação do neurotransmissor.
16. Muitas sinapses podem liberar vários tipos de transmissores, e quais são liberados depende do padrão de atividade do terminal. Os transmissores coliberados podem atuar de modo independente ou agir sinérgica ou antagonicamente.

Leituras Adicionais

Alabi AA, Tsien RW. Perspectives on kiss-and-run: role in exocytosis, endocytosis, and neurotransmission. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:393–422.

Fain GL. *Molecular and Cellular Physiology of Neurons*. 2nd ed Cambridge, MA: Harvard University Press; 2014.

Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3rd ed Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.

O Sistema Somatossensorial

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais são as principais modalidades de informações somatossensoriais e quais as vias correspondentes que carregam cada uma delas da periferia ao córtex somatossensorial primário?
 2. A quais regiões do corpo e categorias de informação as divisões exteroceptiva, proprioceptiva e interoceptiva do sistema somatossensorial se associam?
 3. Quais são os principais receptores para a sensibilidade tátil fina/discriminativa?
 4. Quais tipos de informações somatossensoriais o cerebelo recebe?
 5. Quais são os principais receptores para as sensibilidades dolorosa e térmica?
 6. O que é o fenômeno da dor referida?
 7. Quais proteínas estão envolvidas em transduzir diferentes categorias de informações somatossensoriais?
 8. Como as vias descendentes atuam para regular o fluxo de atividade nas vias somatossensoriais ascendentes?
-

O sistema somatossensorial fornece informações ao sistema nervoso central (SNC) sobre o estado do corpo e seu contato com o mundo. Assim o faz usando vários receptores sensoriais que transduzem energia mecânica (pressão, estiramento e vibração) e térmica em sinais elétricos. Esses sinais elétricos são chamados potenciais geradores ou potenciais receptores e ocorrem nas extremidades distais dos axônios dos neurônios somatossensoriais de primeira ordem, onde desencadeiam conjuntos de potenciais de ação que refletem informações sobre as características do estímulo. Os corpos celulares desses neurônios se localizam nos gânglios da raiz posterior ([Fig. 7.1A](#); [Fig. 4.8](#)) e em gânglios dos nervos cranianos.



B

Os neurônios de segunda ordem que fazem parte da via para a percepção de informação somatossensorial se projetam para núcleos talâmicos específicos, onde se encontram os neurônios de terceira ordem. Esses neurônios, por sua vez, projetam-se para o córtex somatossensorial primário (S-I). No córtex, a informação somatossensorial é processada no S-I e

em um grande número de áreas corticais de ordem superior. As informações somatossensoriais também são transmitidas por outros neurônios de segunda ordem ao cerebelo para uso em sua função de coordenação motora.

A organização do sistema somatossensorial é bem distinta daquela das outras sensibilidades, o que tem implicações experimentais e clínicas. Em particular, outros sistemas sensoriais têm seus receptores localizados em um único órgão, onde estão presentes em alta densidade (p. ex., no olho, para o sistema visual). Diferentemente, os receptores somatossensoriais se distribuem em todo o corpo (e cabeça).

Subdivisões do Sistema Somatossensorial

O sistema somatossensorial recebe três amplas categorias de informação com base na distribuição dos seus receptores. Sua divisão exteroceptiva é responsável por fornecer informações sobre o contato da pele com objetos no mundo externo e, para essa finalidade, são usados vários receptores cutâneos mecanoceptivos, nociceptivos (dor) e térmicos. O foco principal deste capítulo será compreender essa divisão. O componente proprioceptivo fornece informações sobre a posição e a movimentação do corpo e das extremidades, e depende primariamente de receptores encontrados nas articulações, músculos e tendões. As vias centrais ascendentes que se originam neles e que são subjacentes às funções proprioceptivas conscientes e inconscientes serão abordadas neste capítulo. No entanto, como esses receptores também iniciam vias estreitamente envolvidas no controle dos movimentos, eles serão discutidos novamente no [Capítulo 9](#). Finalmente, a divisão interoceptiva tem receptores para monitorar o estado interno do corpo e inclui os mecanorreceptores que detectam a distensão do intestino ou o grau de enchimento da bexiga. Os detalhes da divisão interoceptiva também são abordados no [Capítulo 11](#), pois se relacionam com as funções autônomas.

As vias somatossensoriais também podem ser classificadas pelo tipo de informações que conduzem. São reconhecidas duas amplas categorias funcionais, cada uma das quais incluindo várias submodalidades somatossensoriais. A sensibilidade do tato discriminativo fino ou epicrítico inclui tato leve, pressão, vibração, fluir (vibração em baixa frequência) e distensão ou tensão. O segundo grande grupo funcional de sensibilidade é o da dor e temperatura. As submodalidades incluem os frios nocivo e inócuo, o calor e as dores mecânica e química. O prurido também se relaciona estreitamente com a dor e parece ser conduzido por fibras específicas associadas ao sistema de dor.



Na clínica

As funções sensoriais de vários receptores sensitivos cutâneos têm sido estudadas em seres humanos com uma técnica conhecida como microneurografia, na qual se introduz um microeletrodo metálico fino em um tronco nervoso no membro superior ou inferior para registrar os potenciais de ação de axônios sensoriais individuais. Quando se pode fazer um registro de um único axônio sensitivo, mapeia-se o campo receptivo da fibra. A maioria dos vários tipos de receptores sensitivos estudados em animais de experimentação também é encontrada em humanos com essa técnica.

Depois de se caracterizar o campo receptivo de um axônio sensitivo, o eletrodo pode ser usado para estimular o mesmo axônio sensitivo. Nesses experimentos, pede-se ao sujeito para localizar o campo receptivo percebido para o axônio sensitivo, o qual se mostra idêntico ao campo receptivo mapeado.

Fato de grande importância experimental é que as fibras aferentes que conduzem essas submodalidades somatossensoriais ao SNC têm diferentes tamanhos. Lembre-se de que o potencial de ação composto registrado de um nervo periférico ([Cap. 5, Tabela 5.1](#)) consiste em uma série de disparos, o que implica que os diâmetros dos axônios em um nervo se agrupam, e não se distribuem uniformemente. As informações sobre sensibilidade tátil são conduzidas primariamente por fibras mielínicas de grande diâmetro da classe A β , enquanto as informações sobre dor e temperatura trafegam por meio de fibras levemente mielínicas (A δ) e amielínicas (C) com pequeno diâmetro. É possível bloquear ou estimular seletivamente uma classe de axônios de um determinado tamanho, o que permite estudar diferentes submodalidades somatossensoriais isoladamente.

Tato Discriminativo e Propriocepção

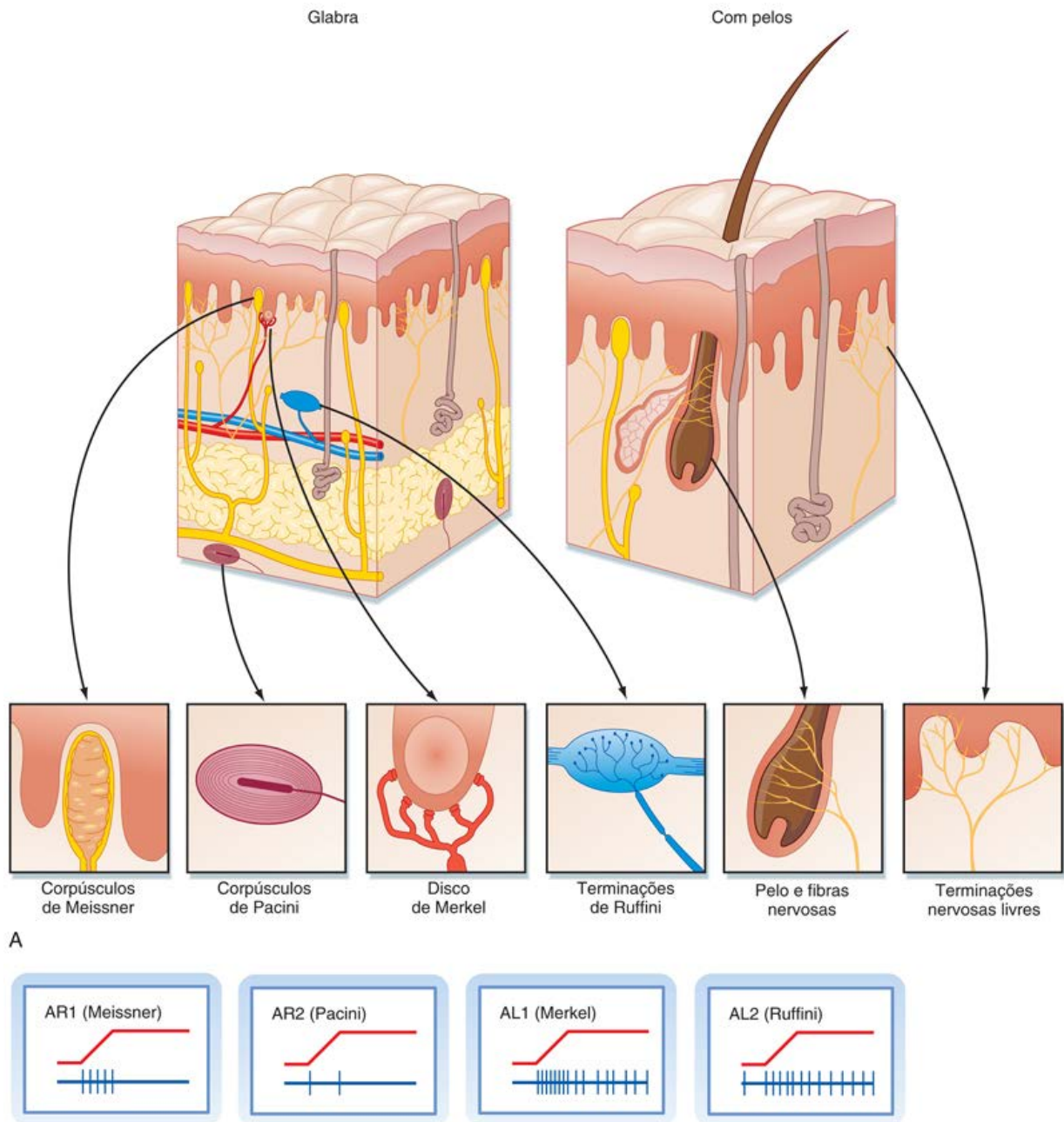
Inervação da Pele

Mecanorreceptores de Baixo Limiar

A pele é um importante órgão sensorial e não causa surpresa o fato de ser ricamente innervada por uma variedade de aferentes. Primeiramente, consideramos os tipos de aferentes relacionadas com a sensibilidade tátil fina ou discriminativa. Essas aferentes estão relacionadas com o que chamamos de mecanorreceptores de baixo limiar. A inervação dos nociceptores e dos termorreceptores será considerada em separado em uma seção adiante neste capítulo.

Para estudar a responsividade dos receptores táteis, usa-se um bastão ou fio com pequeno diâmetro para pressionar uma região localizada na pele. Com essa técnica, podem-se ver dois tipos básicos de respostas ao registrar fibras aferentes sensitivas: respostas de adaptação rápida (AR) e de adaptação lenta (AL) ([Fig. 7.2](#)). As duas estão presentes em quantidades

semelhantes. As fibras AR mostrarão curta descarga de potenciais de ação quando o bastão empurra pela primeira vez a pele para baixo, mas depois cessarão as descargas apesar de continuar a aplicação do bastão. Também podem reagir com outra descarga de potenciais de ação quando o estímulo cessa (quando o bastão é levantado). Diferentemente, as unidades AL começarão a disparar potenciais de ação (ou aumentarão a taxa de descargas) no início do estímulo e continuarão a disparar até que o estímulo termine.



A

B

FIG. 7.2 Mecanorreceptores cutâneos e os padrões de respostas das fibras aferentes associadas. A, Vistas esquemáticas das peles glabra (sem pelos) e com pelos mostrando a disposição dos vários mecanorreceptores importantes. B, Padrões de descargas das diferentes fibras aferentes mecanossensíveis cutâneas de baixo limiar que inervam os vários receptores encapsulados da pele. (Os traçados em B se baseiam em dados de Johansson RS, Vallbo AB, Trends Neurosci 1983;6:27.)

As classes aferentes AR e AL podem ser subdivididas com base em outros aspectos de seus campos receptivos, sendo o termo campo receptivo a região da pele na qual os estímulos podem provocar uma resposta (alteração das descargas do axônio aferente). As unidades do tipo 1 têm pequenos campos receptivos com bordas bem definidas. Particularmente na pele glabra (sem pelos, como as palmas das mãos e as solas dos pés), o campo receptivo tem forma circular ou ovoide no qual há sensibilidade relativamente uniforme e alta a estímulos que diminui nitidamente no limite do campo (Fig. 7.3). As unidades do tipo 1, particularmente as unidades AL1, respondem melhor às bordas. Isso significa que se desencadeia uma resposta maior delas quando a borda de um estímulo corta o campo receptivo do que quando o campo receptivo inteiro é pressionado pelo estímulo.

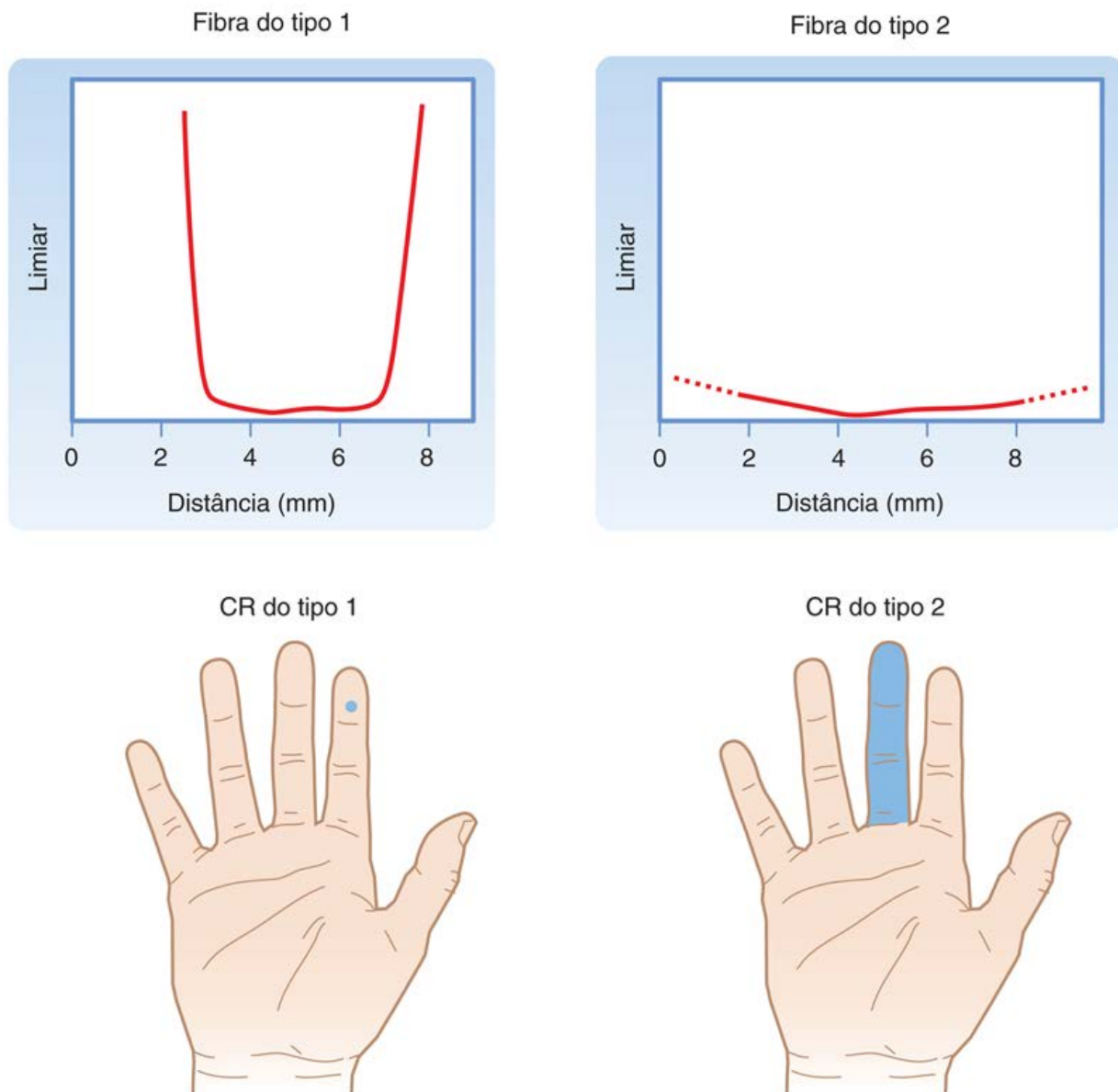


FIG. 7.3 Características do campo receptivo para as fibras aferentes sensitivas do tipo 1 e do tipo 2. Os gráficos na fileira superior mostram o nível limiar da força necessária para provocar uma resposta em função da distância através do campo receptivo. O tamanho do campo receptivo (CR) é mostrado na mão abaixo de cada gráfico. (Dados de Johansson RS, Vallbo AB. Trends Neurosci 1983;6:27.)

As unidades do tipo 2 têm campos receptivos mais largos com limites mal definidos e apenas um único ponto de sensibilidade máxima a partir do qual existe uma redução gradual da sensibilidade com a distância (Fig. 7.3). Para comparar, o campo receptivo de uma unidade do tipo 1 tipicamente cobrirá aproximadamente quatro cristas papilares na ponta do dedo, enquanto uma unidade do tipo 2 terá um campo receptivo que cobre a maior parte do dedo ou todo ele.

Propriedades dos Campos Receptivos

Assim sendo, foram identificadas quatro classes fisiológicas principais de aferentes mecanossensitivas de baixo limiar (AR1, AR2, AL1 e AL2). Perifericamente, esses axônios podem terminar como terminações nervosas livres associadas a um folículo piloso ou dentro de uma estrutura de receptor especializado composta por células de sustentação.

Na pele glabra, as quatro classes se associam a quatro tipos específicos de estruturas de receptores histologicamente identificados, cujas localizações e características físicas ajudam a explicar as propriedades de descarga dessas aferentes sensoriais. As aferentes AR1 terminam nos corpúsculos de Meissner, enquanto as aferentes AL1 terminam nos discos de Merkel. Em ambos os casos, o receptor se localiza de modo relativamente superficial na epiderme basal (Merkel) ou imediatamente abaixo da epiderme (Meissner) (Fig. 7.2). Esses receptores são pequenos e orientados para detectar estímulos de pressão na superfície da pele imediatamente acima deles, permitindo que as aferentes AL1 e AR1 tenham campos receptivos pequenos. Na pele glabra, as aferentes AL2 localizam-se nas terminações de Ruffini, e as aferentes AR2 terminam nos corpúsculos de Pacini. Ambos os receptores se situam mais profundamente na derme e no tecido conjuntivo e, portanto, são sensíveis a estímulos aplicados em uma área muito maior. As cápsulas dos receptores de Pacini e de Meissner filtram estímulos constantes ou muito pouco variáveis, tornando essas aferentes seletivamente sensíveis a estímulos variáveis.

Na pele com pelos, a relação entre os receptores e as classes de aferentes é semelhante à que se encontra na pele glabra. As fibras AL1 e AL2 conectam-se aos discos de Merkel e às terminações de Ruffini, respectivamente, como na pele sem pelos. Os corpúsculos de Pacini também constituem a base das propriedades das aferentes AR2; entretanto, não são encontrados na pele com pelos, mas se localizam em tecidos profundos em torno de músculos e vasos sanguíneos. Não existe um análogo exato das aferentes AR1. O que existe são unidades pilosas, que são aferentes cujas terminações livres se enrolam em torno dos folículos pilosos (Fig. 7.2). Cada uma dessas unidades pilosas vai se conectar com aproximadamente 20 pelos para produzir um campo receptivo grande e ovoide ou de formato irregular. Essas unidades são extremamente sensíveis ao movimento até de um único pelo. Também há unidades de campo que respondem ao toque da pele; mas, diferentemente das unidades AR1, têm grandes campos receptivos.

As várias perguntas a respeito das codificações psicofísica e neural podem estar relacionadas com as propriedades do campo receptivo e com a sensibilidade das várias categorias de aferentes. Por exemplo, o limiar de percepção dos estímulos táteis é causado pela sensibilidade dos receptores periféricos ou pelos processos centrais? De fato, ao se usar a microneurografia, é possível mostrar que se pode perceber um único potencial de ação em uma aferente AR1 do dedo, indicando que os receptores limitam a sensibilidade; entretanto, em outras regiões da pele, a percepção depende mais dos fatores centrais, como o nível de atenção.

Uma medição comportamental e clínica importante da função somatossensorial é a acuidade espacial ou a discriminação de dois pontos. Clinicamente, o médico aplicará simultaneamente pressão em dois pontos na pele de um paciente. Geralmente, o paciente perceberá os dois pontos como dois estímulos distintos contanto que estejam distantes entre si por uma distância limiar, que varia dependendo do local do corpo. A melhor discriminação (mais curta distância limiar) é encontrada nas pontas dos dedos. As unidades do tipo 1 são responsáveis pela acuidade espacial, o que não causa surpresa, dados os campos receptivos menores das unidades do tipo 1 do que os das unidades do tipo 2. Além disso, a distância limiar em uma região da pele se relaciona mais com sua densidade de unidades do tipo 1 porque essas unidades têm campos receptivos de tamanhos semelhantes em toda a pele glabra, mas sua densidade cai da ponta do dedo à palma e ao antebraço, e essa queda se correlaciona com a elevação da distância limiar. Note que essa variação na densidade de inervação também corresponde à sensibilidade global de diferentes regiões da pele aos estímulos cutâneos.

A relação das taxas de descarga nas várias classes de aferentes com a qualidade do estímulo percebido é mais uma questão importante abordada com as técnicas microneurográficas. Quando uma fibra AL isolada é estimulada com breves pulsos de corrente, de tal modo que cada pulso desencadeie apenas um potencial de ação, sente-se uma sensação de pressão constante na área do campo receptivo daquela fibra. À medida que a frequência de pulsos aumenta, percebe-se um aumento concomitante na pressão. Desse modo, a taxa de descargas nas fibras AL codifica a força do estímulo tátil. Um outro exemplo é o fato de que, quando uma fibra AR é estimulada repetitivamente, primeiro acontece uma sensação de batidas e, à medida que a frequência de estímulos aumenta, a sensação se transforma em vibração. O interessante é que, em nenhum dos casos, o estímulo muda seu caráter qualitativo — por exemplo, para uma sensação de dor — contanto que o estímulo ative apenas uma única classe de fibras. Essa é a evidência de que a dor é uma submodalidade distinta que usa um conjunto de fibras diferentes daquelas usadas pelos mecanorreceptores de baixo limiar.

Esses achados ilustram um princípio importante dos sistemas sensoriais chamado de linha rotulada. A ideia é que a qualidade (modalidade) de uma sensação em particular resulta do fato de que esta seja transmitida ao SNC por um grupo específico de aferentes que têm um conjunto distinto de alvos no sistema nervoso. Alterações na atividade nessas aferentes, portanto, alterarão apenas os aspectos quantitativos da sensação. Como ainda será visto em detalhes mais adiante, as várias submodalidades somatossensoriais (informações originadas dos mecanorreceptores, proprioceptores e nociceptores das AR e AL) parecem usar populações de células dedicadas separadas até em níveis relativamente altos do SNC, como o tálamo e o córtex somatossensorial primário.

Inervação do Corpo

Os axônios do sistema nervoso periférico (SNP) entram ou saem do SNC através de raízes espinais (ou pelos nervos cranianos). A raiz posterior de um dado segmento espinal é composta inteiramente dos processos centrais de suas células ganglionares. A raiz anterior consiste principalmente em axônios motores, tais como os axônios de motoneurônios α e γ (Cap. 9), e, em certos níveis segmentares, axônios pré-ganglionares autônomos (Cap. 11).

O padrão de inervação é determinado durante o desenvolvimento embriológico. Nos adultos, um dado gânglio da raiz posterior inerva uma região cutânea específica chamada dermatomo. Muitos dermatomos se distorcem durante o crescimento, principalmente devido à rotação das extremidades superiores e inferiores ao serem formadas, mas também porque os seres humanos mantêm uma postura ereta. No entanto, a sequência dos dermatomos pode ser prontamente compreendida se retratada no corpo de uma pessoa em posição quadrúpede (Fig. 7.4).

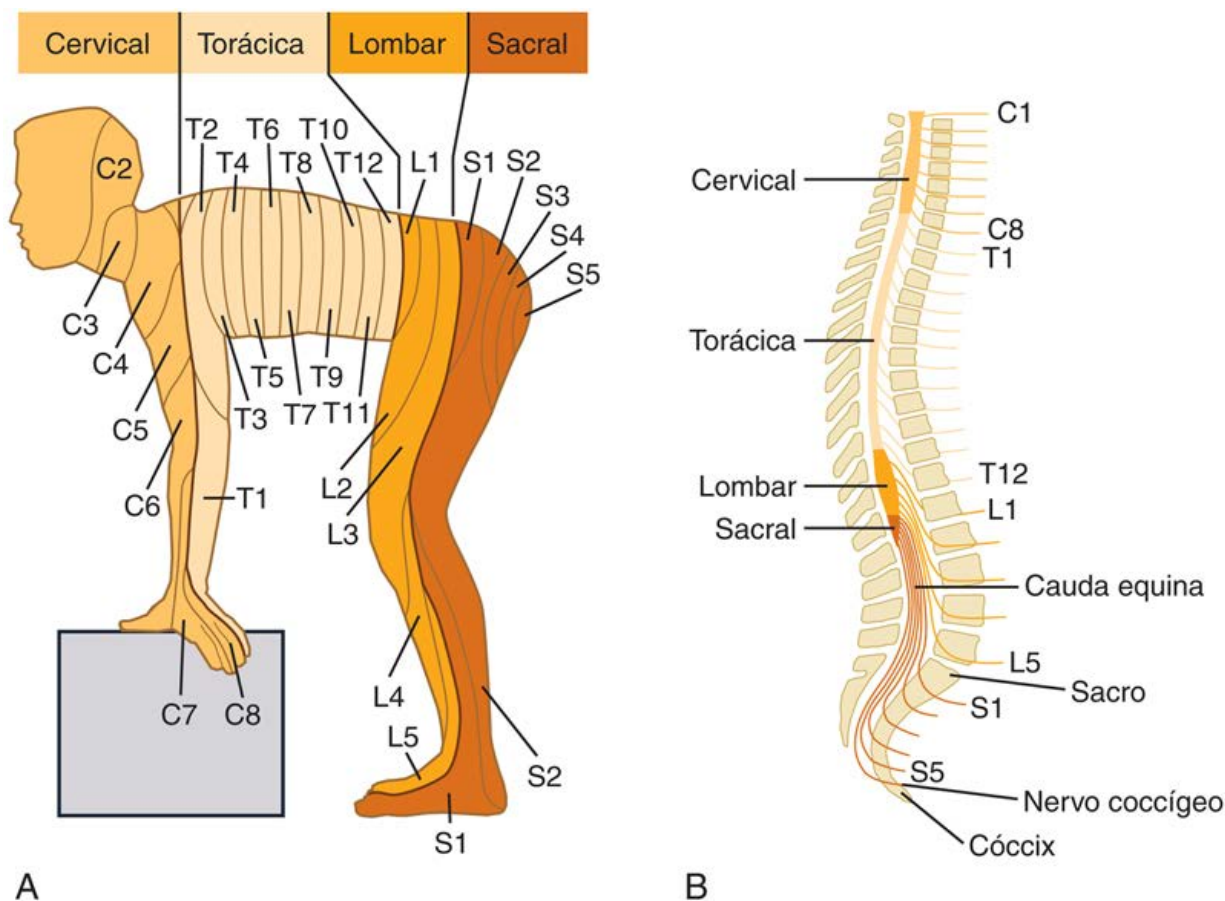


FIG. 7.4 A, Dermátomos representados em um desenho de uma pessoa assumindo posição quadrúpede. Observe que o nervo C1, em geral, tem pouco ou nenhum componente sensitivo, e a parte não marcada da cabeça e da face é inervada por fibras sensitivas dos nervos cranianos, primariamente o nervo trigêmeo. B, Vista sagital da medula espinal mostrando a origem dos nervos correspondentes a cada um dos dermátomos mostrados em A.

Embora um dermátomo receba sua inervação mais densa do segmento medular correspondente, ele também é inervado por colaterais das fibras aferentes de segmentos espinais adjacentes. Desse modo, a transecção de uma única raiz posterior causa pouca perda sensorial no dermátomo correspondente. A anestesia de qualquer dermátomo exige a interrupção de várias raízes posteriores adjacentes.



Na clínica

Uma doença comum que ilustra a organização em dermátomos das raízes posteriores é o herpes-zóster. A doença resulta da reativação do vírus que tipicamente causa catapora durante a infecção inicial. Durante a infecção inicial, o vírus infecta as células ganglionares da raiz posterior (e dos nervos cranianos), onde permanece latente por anos a décadas. Quando o vírus reativa, as células desse gânglio da raiz posterior em particular são infectadas, e o vírus caminha ao longo dos ramos dos axônios periféricos e dá origem a uma erupção cutânea dolorosa ou pruriginosa confinada a um lado do corpo (termina na linha média) em uma distribuição em forma de um cinto para dermátomos ou espalhando-se por um nervo craniano.

Nas raízes posteriores, as fibras não se distribuem aleatoriamente. Em lugar disso, as grandes fibras aferentes primárias mielínicas assumem uma posição medial na raiz posterior enquanto as pequenas fibras mielínicas e amielínicas ficam mais laterais. As grandes fibras aferentes dispostas medialmente entram na coluna posterior, onde bifurcam em ramos com direção rostral e caudal. Esses ramos possuem colaterais que terminam em vários segmentos vizinhos. O ramo rostral também sobe até o bulbo como parte da via coluna dorsal-lemnisco medial. Os ramos axonais que terminam localmente na substância cinzenta da medula espinal transmitem informações sensoriais aos neurônios do corno posterior e também proporcionam o ramo aferente das vias reflexas (Cap. 9).

Inervação da Face

A disposição das fibras aferentes primárias que inervam a face é comparável à das fibras que inervam o corpo e é conferida primariamente por fibras do nervo trigêmeo. Os processos periféricos dos neurônios no gânglio trigeminal (antes chamado gânglio de Gasser ou semilunar) atravessam as divisões oftálmica, maxilar e mandibular do nervo trigêmeo para

inervar regiões da face semelhantes a dermatômos. Essas fibras conduzem tanto informações táteis como informações dolorosas e térmicas. O nervo trigêmeo também inerva os dentes, as cavidades oral e nasal, e a dura-máter craniana.



Ao nível celular

O complexo de núcleos trigeminais consiste em quatro divisões principais, três das quais são sensoriais. As três divisões sensoriais (de rostral a caudal) são a mesencefálica, a sensitiva principal e os núcleos trigeminais descendentes (ou espinais). As duas últimas são núcleos sensitivos típicos, pois os corpos celulares contidos nelas são neurônios de segunda ordem. O núcleo mesencefálico contém neurônios de primeira ordem e, assim sendo, é análogo a um gânglio da raiz posterior. A quarta divisão do complexo trigeminal é o núcleo motor do nervo trigêmeo, cujos motoneurônios se projetam para músculos esqueléticos da cabeça por meio do nervo trigêmeo (Cap. 4, Fig. 4-6D-E).

Os processos centrais das células ganglionares trigeminais entram no tronco encefálico no nível pontino médio, que também corresponde ao nível do núcleo trigeminal sensitivo principal (núcleo do V nervo craniano). Alguns axônios terminam nesse núcleo (principalmente os axônios de grande calibre que conduzem as informações necessárias para o tato discriminativo fino), enquanto outros (axônios de calibres pequeno e intermediário que conduzem informações sobre tato, bem como dor e temperatura) formam o trato trigeminal descendente, que passa pelo bulbo imediatamente lateral ao núcleo trigeminal descendente. À medida que o trato desce, os axônios se desviam e fazem sinapse nesse núcleo.

As informações proprioceptivas também são transmitidas por meio do nervo trigêmeo; entretanto, nesse caso em especial, os corpos celulares das fibras de primeira ordem estão localizados no SNC na parte mesencefálica do núcleo trigeminal. Os processos centrais desses neurônios terminam no núcleo motor do trigêmeo (para servir aos reflexos segmentares equivalentes aos reflexos segmentares da medula espinal [Cap. 9]), na formação reticular e no núcleo sensitivo principal do trigêmeo.

Vias Somatossensoriais Centrais para o Tato Discriminativo e a Propriocepção

Como já deve estar claro, as informações relacionadas com as diferentes submodalidades somatossensoriais são levadas, em grande parte, ao SNC via grupos distintos de axônios e têm como alvo diferentes estruturas na medula espinal e no tronco encefálico. No SNC, essa segregação continua, pois as informações sobem por vias separadas na medula espinal e no tronco encefálico. Por exemplo, partindo do corpo, as informações sobre o tato discriminativo fino são transmitidas pela via coluna dorsal-lemnisco medial, enquanto as informações sobre dor, temperatura e tato protopático (grosseiro) são transmitidas pelo sistema anterolateral.

As informações proprioceptivas são transmitidas ainda por outra via, que tem intersecção parcial com a via coluna dorsal-lemnisco medial. Note, contudo, que essa segregação funcional não é absoluta e, portanto, pode haver certa recuperação da capacidade de tato discriminativo depois de uma lesão das colunas dorsais. O sistema anterolateral será discutido na seção sobre dor porque é a via fundamental para tais informações. Aqui, as vias centrais para o tato discriminativo e a propriocepção são consideradas em detalhes.

Via Coluna Dorsal-Lemnisco Medial

Esta via é mostrada inteiramente na Figura 7.1A. As colunas dorsais são formadas por ramos ascendentes dos grandes axônios mielinizados das células ganglionares da raiz posterior (neurônios de primeira ordem). Esses axônios entram em cada nível segmentar espinal e caminham em direção rostral até a parte caudal do bulbo para fazer sinapse em um dos núcleos da coluna dorsal: o núcleo grácil, que recebe informações da parte inferior do corpo e das pernas; e o núcleo cuneiforme, que recebe informações da parte superior do corpo e dos braços. Note que, ao longo das colunas dorsais e ao longo dos núcleos destas mesmas colunas, existe uma somatotópica representação do corpo com as pernas sendo representadas mais medialmente e seguidas pelo tronco e membros superiores. Essa somatotopia é consequência de aferentes recém-adentradas que são acrescentadas à borda lateral do funículo posterior à medida que a medula espinal sobe. Tais mapas somatotópicos estão presentes em todos os níveis do sistema somatossensorial, pelo menos até os córtices sensitivos primários.

Os núcleos da coluna dorsal estão localizados no bulbo e contêm os neurônios de segunda ordem da via para a sensibilidade do tato discriminativo. Essas células respondem de modo semelhante às fibras aferentes primárias que fazem sinapse nelas (veja a descrição anterior sobre os tipos de aferentes). As principais diferenças entre as respostas dos neurônios da coluna dorsal e as dos neurônios aferentes primários são as seguintes: (1) os neurônios da coluna dorsal têm campos receptivos maiores porque várias fibras aferentes primárias fazem sinapse em um dado neurônio da coluna dorsal; (2) os neurônios da coluna dorsal algumas vezes respondem a mais de uma classe de receptores sensitivos por causa da convergência de diferentes tipos de fibras aferentes primárias nos neurônios de segunda ordem; e (3) os neurônios da coluna dorsal costumam ter campos receptivos inibitórios mediados por interneurônios locais.

Os axônios dos neurônios que se projetam dos núcleos da coluna dorsal, as denominadas fibras arqueadas internas, saem estendendo-se anterior e medialmente, cruzando a linha média no mesmo nível bulbar que os núcleos. Imediatamente

depois de cruzar a linha média, essas fibras formam o lemnisco medial (Cap. 4, Fig. 4.6C-E), que se projeta rostralmente até o tálamo. O conhecimento sobre o nível dessa decussação é clinicamente importante porque uma lesão da via coluna dorsal-lemnisco medial abaixo desse nível, o que inclui toda a medula espinal, produzirá perda da capacidade discriminativa somatossensorial fina no mesmo lado da lesão, enquanto as lesões acima desse nível produzirão déficits contralaterais. Além disso, como existe um claro arranjo somatotópico das fibras no lemnisco medial, as lesões parciais causam perda seletiva da sensibilidade tátil epicrítica limitada a regiões específicas do corpo.

Os neurônios de terceira ordem da via estão localizados no núcleo ventral posterolateral (VPL) do tálamo e se projetam para as áreas somatossensoriais do córtex cerebral (Fig. 7.5).

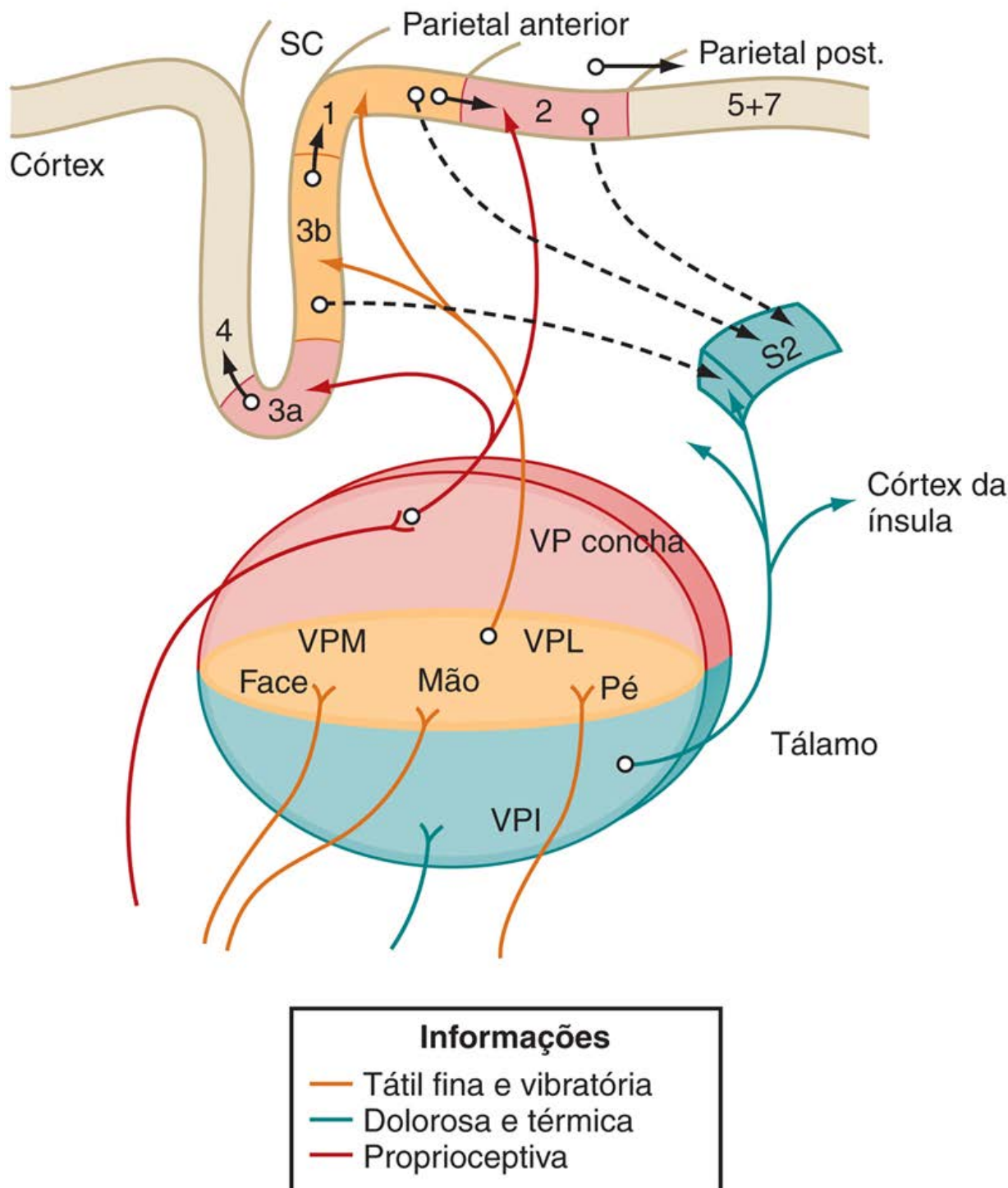


FIG. 7.5 Diagrama das conexões dos núcleos de recepção somatossensorial do tálamo com o córtex somatossensorial do lobo parietal. Observe o fluxo paralelo de diferentes tipos de informações somatossensoriais através do tálamo e indo ao córtex. SC, sulco central; S1 e S2 são as áreas somatossensoriais primária e secundária, respectivamente. Observação: coletivamente, as áreas 3a, 3b, 1 e 2 são denominadas S1.

A via coluna dorsal-lemnisco medial transmite informações sobre as sensibilidades tátil epicrítica e vibratória. Essas informações são cruciais para as muitas habilidades táteis discriminativas que temos. Por exemplo, a acuidade espacial é diminuída pela lesão dessa via, e a capacidade de identificar objetos por sua forma e textura pode ser perdida pela lesão da

via. Clinicamente, pode-se testar um comprometimento da grafestesia ou da capacidade de reconhecer letras ou números traçados na pele, ou a perda da capacidade de dizer a direção de uma linha traçada na pele. É importante observar que resta alguma função tátil mesmo depois da perda completa das colunas dorsais e ainda pode ocorrer a identificação e a localização de estímulos táteis não nocivos. Desse modo, pelo menos algumas das informações conduzidas pela coluna dorsal também são transmitidas por vias ascendentes adicionais. Em comparação com os déficits graves da sensibilidade tátil discriminativa, as sensibilidades dolorosa cutânea e térmica não são afetadas por lesões das colunas dorsais. No entanto, a dor visceral diminui substancialmente quando há lesão das colunas dorsais.

Via Trigeminal para a Sensibilidade Tátil Epicrítica da Face

As fibras aferentes primárias que inervam a face, dentes, cavidades oral e nasal e meninges cranianas fazem sinapse em vários núcleos do tronco encefálico, inclusive no núcleo sensitivo principal e no núcleo descendente do nervo trigêmeo.

A via através do núcleo sensitivo principal se assemelha à via coluna dorsal-lemnisco medial. Esse núcleo sensitivo retransmite informações táteis para o núcleo ventral posteromedial (VPM) do tálamo por meio do trato trigeminotalâmico. Os neurônios de terceira ordem no núcleo VPM se projetam para a área facial do córtex somatossensorial.

Vias Espinocerebelares e Proprioceptivas

Os proprioceptores oferecem informações sobre as posições e os movimentos de partes do corpo. Além de serem usadas para os reflexos locais (Cap. 9), essas informações têm dois alvos principais: o cerebelo e o córtex cerebral. O cerebelo usa essas informações para suas funções de coordenação motora. As informações enviadas ao córtex cerebral são a base para a conscientização de nossas partes corporais (p. ex., posição da nossa mão), o que é denominado cinestesia.

As vias principais pelas quais as informações somatossensoriais são levadas ao cerebelo são mostradas na [Figura 7.1B](#). Essas vias conduzem tanto informações cutâneas como proprioceptivas ao cerebelo. Para o tronco e membros inferiores, a via se inicia com células ganglionares da raiz posterior, cujos axônios fazem sinapse na coluna de Clarke (núcleo posterior). As células da coluna de Clarke enviam seus axônios ao funículo lateral ipsilateral para formar o trato espinocerebelar posterior, que entra no cerebelo por meio do pedúnculo cerebelar inferior. O trato espinocerebelar anterior também oferece aferência somatossensorial dos membros inferiores para o cerebelo. Note a decussação dupla da via espinocerebelar anterior (uma decussação nos níveis espinais e uma segunda na substância branca cerebelar). Esse duplo cruzamento destaca a regra geral de que cada metade do cerebelo está funcionalmente relacionada com o lado ipsilateral do corpo.

Para fornecer informações proprioceptivas dos membros inferiores para o córtex cerebral, os principais axônios do trato espinocerebelar posterior projetam um ramo no bulbo que termina no núcleo z, que é imediatamente rostral ao núcleo grácil. Os axônios das células do núcleo z então formam algumas fibras arqueadas internas e do lemnisco medial e sobem ao núcleo VPL do tálamo.

As vias somatossensoriais ascendentes até o cerebelo para os membros superiores são mais simples do que as dos membros inferiores ([Fig. 7.1B](#)). O trajeto até o cerebelo se inicia com as fibras ganglionares da raiz posterior dos níveis espinais cervicais que sobem do fascículo cuneiforme para o núcleo cuneiforme externo. Os axônios do núcleo cuneiforme externo então formam o trato cuneocerebelar, que entra no cerebelo por meio de seu pedúnculo inferior.

O trajeto até o córtex cerebral para as informações proprioceptivas dos membros superiores é idêntico ao do tato epicrítico: via coluna dorsal-lemnisco medial, com uma sinapse no núcleo cuneiforme e depois no núcleo VPL do tálamo.

Para a cabeça, a aferência proprioceptiva é conduzida por células do núcleo mesencefálico do nervo trigêmeo. Lembre-se de que os neurônios nesse núcleo são realmente os corpos celulares das aferentes primárias que inervam os receptores de estiramento nos músculos da mastigação (músculos que movimentam a mandíbula) e em outros músculos da cabeça. Os processos centrais desses neurônios se projetam para o núcleo motor do trigêmeo para os reflexos locais ou para a formação reticular próxima. Os axônios desses neurônios da formação reticular se unem ao trato trigeminotalâmico, que termina no VPM do tálamo. Também há vias trigeminocerebelares para transmitir informações somatossensoriais (tátil e proprioceptiva) da cabeça ao cerebelo.

Áreas Somatossensoriais Talâmicas e Corticais

Tálamo

O complexo nuclear ventroposterior do tálamo constitui o principal local de término para as informações somatossensoriais ascendentes no diencéfalo. Consiste em dois núcleos principais, o VPL e o VPM, e um núcleo menor chamado ventral posterior inferior (VPI) ([Fig. 7.5](#)). O lemnisco medial forma a principal aferência para o núcleo VPL, e seu equivalente, o trato trigeminotalâmico do núcleo sensitivo principal do nervo trigêmeo, forma a aferência principal para o núcleo VPM. Esses núcleos também recebem aferência transmitindo informações dolorosas e térmicas dos tratos espinotalâmicos ou trigeminotalâmicos equivalentes, respectivamente. O núcleo VPI recebe aferência do trato espinotalâmico. Além disso, o trato espinotalâmico termina em partes do complexo nuclear posterior e vários outros núcleos talâmicos.

Registros individuais de neurônios do complexo de núcleos ventroposteriores têm mostrado que as respostas de muitos dos neurônios nesses núcleos a estímulos se assemelham às de neurônios de primeira e de segunda ordens nos tratos ascendentes. Os campos receptivos das células talâmicas são pequenos, mas um tanto maiores do que os das fibras aferentes primárias. Além disso, as respostas podem ser dominadas por um tipo particular de receptor sensitivo. Por exemplo, os

núcleos VPL e VPM têm células cujos campos receptivos tipicamente refletem aferência de um tipo de receptor cutâneo (AR ou AL) ou de receptores proprioceptivos, como seria esperado de sua aferência lemniscal medial. Por outro lado, as células dos núcleos VPI e posterior mostram respostas à ativação de nociceptores, a principal aferência da via espinotalâmica.

Os neurônios talâmicos costumam ter campos receptivos inibitórios, bem como excitatórios. A inibição realmente ocorre nos núcleos da coluna dorsal ou no corno posterior da medula espinal. No entanto, também existem circuitos inibitórios no tálamo. Por exemplo, os núcleos VPL e VPM contêm interneurônios inibitórios GABAérgicos (em primatas, mas não nos roedores), e os interneurônios inibitórios GABAérgicos no núcleo reticular do tálamo se projetam para os núcleos VPL e VPM. (O núcleo reticular do tálamo é uma concha fina de neurônios que envolve grande parte do tálamo. Tanto os neurônios talamocorticais como os corticotálâmicos enviam colaterais de axônios ao núcleo reticular, cujos neurônios então completam respectivamente os circuitos inibitórios de retroalimentação e/ou de alimentação para a frente com neurônios em outros núcleos talâmicos.)

Uma diferença entre os neurônios nos núcleos VPL e VPM e os neurônios sensitivos dos níveis inferiores do sistema somatossensorial é que a excitabilidade do neurônio talâmico depende do estágio do ciclo de sono/vigília e da presença ou ausência de anestesia. Durante o estado de sonolência ou durante a anestesia com barbitúrico, os neurônios talâmicos tendem a entrar em uma sequência alternada de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios. Os períodos alternados de excitabilidade, por sua vez, excitam intermitentemente neurônios do córtex cerebral. Tais padrões de excitação e inibição resultam em um ritmo α ou em fusos no eletroencefalograma. Essa alternância de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios durante esses dois estados pode refletir o nível de excitação dos neurônios talâmicos pelos aminoácidos excitatórios que agem nos receptores NMDA e nos receptores não NMDA. Também pode refletir a inibição dos neurônios talâmicos por vias recorrentes através do núcleo reticular.

Os campos receptivos do neurônio talâmico situam-se ao lado do corpo contralateral do neurônio, e as localizações dos campos receptivos variam sistematicamente no complexo nuclear ventroposterior. Isso significa que os núcleos VPL e VPM estão organizados somatotopicamente de tal modo que o membro inferior é representado mais lateralmente, e o membro superior, mais medialmente no núcleo VPL, e a cabeça é representada ainda mais medialmente no núcleo VPM. Além disso, o fato de que os neurônios talâmicos costumam receber aferência apenas de uma classe de receptores sugere que existam vários mapas somatotópicos dispostos no complexo nuclear ventroposterior. Isso significa que parece haver mapas somatotópicos separados para AL, AR e para as sensibilidades proprioceptiva e dolorosa dispostas pelo complexo nuclear ventroposterior.

Esses mapas não estão entremeados aleatoriamente. Como já foi mencionado, a sensibilidade dolorosa é principalmente mapeada no núcleo VPI. Além disso, os receptores cutâneos parecem ativar as células localizadas em uma região central do complexo VPL-VPM, enquanto as informações proprioceptivas são dirigidas a células que formam uma “concha” (VPS) em torno daquele centro. Esse fluxo paralelo de informações para o tálamo e depois para o córtex é mostrado na [Figura 7.5](#).

O trato espinotalâmico também se projeta para outras regiões talâmicas, inclusive para o núcleo posterior e para o núcleo lateral central do complexo intralaminar do tálamo. Os núcleos intralaminares do tálamo não se organizam de maneira somatotópica e se projetam difusamente para o córtex cerebral, bem como para os núcleos da base ([Cap. 9](#)). A projeção do núcleo lateral central para o córtex S-I pode estar envolvida na excitação dessa parte do córtex e na atenção seletiva.

Córtex Somatossensorial

Os neurônios sensitivos de terceira ordem no tálamo se projetam para o córtex somatossensorial. Os detalhes desse padrão de projeção são mostrados na [Figura 7.5](#). As principais áreas corticais receptoras somatossensoriais são chamadas de áreas S-I e S-II. O córtex S-I (ou córtex somatossensorial primário) localiza-se no giro pós-central, e o córtex S-II (córtex somatossensorial secundário) está na borda superior da fissura lateral ([Fig. 7.5](#)).

Como foi previamente discutido, o córtex S-I, como o tálamo somatossensorial, tem organização somatotópica. O córtex S-II também contém um mapa somatotópico, assim como várias outras áreas do córtex menos compreendidas. No córtex S-I, a face é representada na parte lateral do giro pós-central, acima da fissura lateral. As mãos e o restante da extremidade superior são representadas na parte posterolateral do giro pós-central, e a extremidade inferior, na superfície medial do hemisfério. O mapa da superfície do corpo e da face de um humano no giro pós-central é chamado de homúnculo sensitivo. O mapa é distorcido porque o volume de tecido neural dedicado a uma região do corpo é proporcional à densidade de sua inervação. Desse modo, nos humanos, a área perioral, o polegar e os outros dígitos ocupam uma expansão desproporcionalmente grande do córtex relativamente ao seu tamanho.

O homúnculo sensitivo é a expressão da codificação da localização de informações somatossensoriais. Um locus no córtex S-I codifica a localização de um estímulo somatossensorial na superfície do corpo ou na face. Por exemplo, o encéfalo sabe que certa parte do corpo foi estimulada porque certos neurônios no giro pós-central são ativados.

O córtex S-I tem várias subdivisões morfológicas e funcionais, e cada subdivisão tem um mapa somatotópico. Essas subdivisões foram originalmente descritas por Brodmann e foram baseadas nas disposições de neurônios nas várias camadas do córtex vistas em preparações com a coloração de Nissl. As subdivisões, portanto, são conhecidas como áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 e 2 ([Cap. 10](#)). A aferência cutânea domina nas áreas 3b e 1, enquanto as aferências muscular e articular (proprioceptiva) predominam nas áreas 3a e 2. Desse modo, zonas corticais separadas são especializadas para processar informações táteis e proprioceptivas ([Fig. 7.5](#)).

Em qualquer área em particular do córtex S-I, todos os neurônios ao longo de uma linha perpendicular à superfície cortical têm propriedades de resposta e campos receptivos semelhantes. Diz-se que o córtex S-I, portanto, tem organização

colunar. Também foi demonstrada uma organização colunar comparável em outras áreas sensitivas primárias, como os córtices visual e auditivo primários (Cap. 8). As colunas corticais vizinhas no córtex S-I podem processar informações para diferentes modalidades sensoriais. Por exemplo, as informações cutâneas que chegam a uma coluna cortical na área 3b podem vir de mecanorreceptores AR, enquanto as informações que chegam a uma coluna vizinha podem originar-se de mecanorreceptores AL.

Além de ser responsável pelo processamento inicial das informações somatossensoriais, o córtex S-I também inicia o processamento de ordem superior, como a extração de características. Por exemplo, certos neurônios na área 1 respondem preferencialmente a um estímulo que se move em uma direção no campo receptivo, mas não na direção oposta (Fig. 7.6). Tais neurônios presumivelmente contribuem para a capacidade perceptiva de reconhecer a direção de um estímulo aplicado e poderiam ajudar a detectar o deslizamento de um objeto agarrado pela mão.

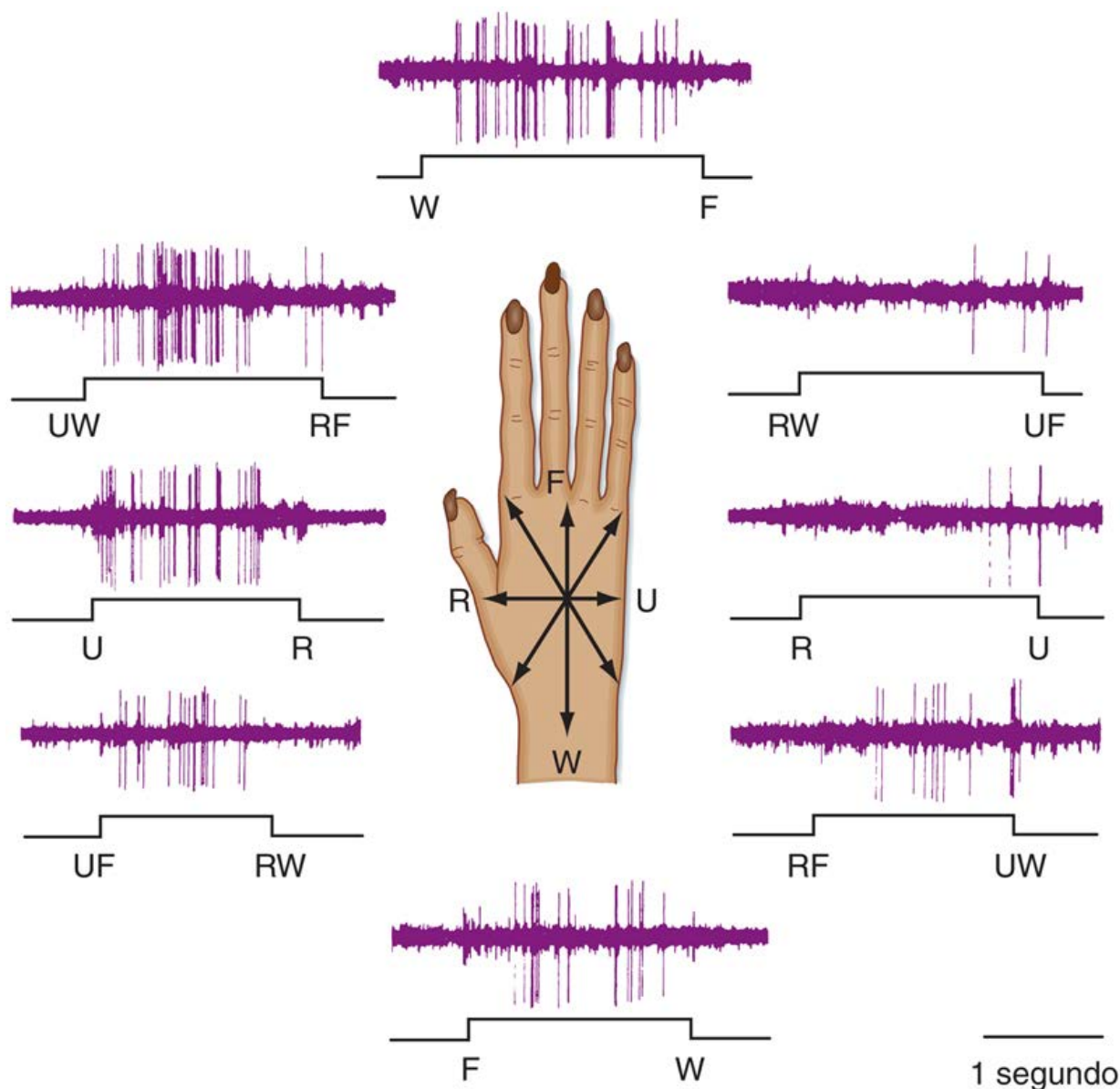


FIG. 7.6 Extração de características pelos neurônios corticais. As respostas foram registradas de um neurônio no córtex somatossensorial de um macaco. A direção de um estímulo foi variada, como mostram as setas no desenho. Observe que a resposta foi maior quando o estímulo se moveu na direção de UW para RF e a menor, de RW para UF. F, dígitos; R, lado radial; U, lado ulnar; W, punho. (De Costanzo RM, Gardner EP. *J Neurophysiol* 1980;43:1319.)

Efeitos das Lesões no Córtex Somatossensorial

Nos humanos, uma lesão no córtex S-I produz alterações sensoriais semelhantes às produzidas por uma lesão do tálamo somatossensorial. No entanto, geralmente apenas parte do córtex está envolvida e, assim sendo, a perda sensorial pode estar confinada, por exemplo, à face ou à perna, dependendo da localização da lesão em relação ao homúnculo sensitivo. As modalidades sensoriais mais afetadas são o tato discriminativo (epicrítico) e o senso de posição. A grafestesia e a estereognosia (capacidade de reconhecer objetos como moedas e chaves ao serem manipulados) são particularmente afetadas. As sensibilidades dolorosa e térmica podem ser relativamente pouco afetadas, embora possa acontecer uma perda da sensibilidade dolorosa após lesões corticais. Por outro lado, as lesões corticais podem resultar em um estado de dor

central que se assemelha à dor talâmica (veja mais adiante “Efeitos da Interrupção do Trato Espinotalâmico e das Lesões do Tálamo sobre a Sensibilidade Somatossensorial”).

Sensibilidades Dolorosa e Térmica

As sensibilidades dolorosa e térmica estão relacionadas, costumam ser agrupadas por serem mediadas por conjuntos sobrepostos de receptores e são transmitidas pelos mesmos tipos de fibras no SNP e as mesmas vias no SNC. Uma consequência dessas linhas rotuladas é que a sensibilidade dolorosa, em particular, não se deve a uma ativação mais forte das vias do tato, como se poderia ingenuamente pensar. Essa diferença é corroborada experimentalmente porque, se aferentes AL, por exemplo, forem estimulados mais e mais frequentemente, a sensação de pressão tátil se torna mais forte, porém não dolorosa.

Nociceptores e Aferentes Primários

Os axônios que conduzem as sensibilidades dolorosa e térmica são membros das classes Aδ e C de condução lenta. No entanto, nem todos os axônios Aδ e C conduzem informações dolorosa e térmica; alguns respondem ao tato leve de maneira semelhante ao que foi descrito para os mecanorreceptores de baixo limiar.

Diferentemente do caso dos mecanorreceptores de baixo limiar, nos quais receptores morfológicamente distintos correspondem a determinadas propriedades de resposta, os axônios Aδ e C que transmitem informações dolorosas e térmicas parecem originar-se principalmente como “terminações nervosas livres”. (Essa descrição não é inteiramente precisa; as terminações são em sua maior parte, mas não inteiramente, cobertas por células de Schwann.) Apesar da falta de especialização morfológica diferencial associada às suas terminações, os axônios Aδ e C constituem uma população heterogênea diferentemente sensível a vários estímulos de lesão tecidual ou térmicos (ou ambos). Essa capacidade de detectar estímulos de lesão tecidual (mecânicos, térmicos ou químicos) é mediada pelos chamados nociceptores. Esses receptores compartilham algumas características com os mecanorreceptores de baixo limiar, mas são distintos em muitos aspectos, como na capacidade de se sensibilizarem, o que será visto adiante. Na verdade, parece haver um número significativo de fibras C silenciosas ou não responsivas a qualquer estímulo até que sejam sensibilizadas.

A primeira distinção funcional que pode ser feita no sistema sensitivo doloroso é entre os axônios Aδ e C. Os axônios Aδ conduzem sinais mais rápidos do que as fibras C e se acredita que sejam a base do que é chamado de primeira dor, enquanto as fibras C são responsáveis pela segunda dor. Desse modo, depois de um estímulo lesivo, primeiramente se tem uma sensação inicial aguda como uma picada e altamente localizada (primeira dor) seguida de uma sensação menos precisa, mais difusa, e como uma queimação (segunda dor). Experimentos nos quais fibras Aδ ou C foram seletivamente ativadas demonstraram que a atividade nas fibras Aδ produz sensações semelhantes às da primeira dor e que a atividade nas fibras C produz sensações semelhantes às da segunda dor.

Cada classe de fibras, por sua vez, forma um grupo heterogêneo com referência à sensibilidade aos estímulos. Desse modo, as aferentes são classificadas de acordo com o tamanho e sua sensibilidade a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. As fibras podem ter limiar baixo ou alto para a estimulação mecânica ou serem completamente insensíveis a ela. A sensibilidade térmica tem sido classificada como a responsividade ao calor, calor nocivo, frio e frio nocivo. Note que 43 °C e 15 °C são os limites aproximados acima e abaixo dos quais, respectivamente, os estímulos térmicos são sentidos como dolorosos. A sensibilidade química a vários compostos irritantes tem sido testada, entre estes a capsaicina (encontrada na pimenta malagueta), o óleo de mostarda e ácidos.

As fibras aferentes podem ser sensíveis a um ou mais tipos de estímulos e recebem seus nomes de acordo com isso. Por exemplo, as fibras C sensíveis apenas a estímulos mecânicos de alta intensidade (nocivos) são chamadas de fibras C mecanossensíveis, enquanto aquelas sensíveis ao calor e a estímulos mecânicos são rotuladas fibras C mecanotermossensíveis (também chamadas de fibras polimodais). Outros tipos de fibras identificados são as Aδ e C sensíveis ao frio, as Aδ mecanossensíveis e as fibras mecanotermossensíveis. Desse modo, existem vários tipos de aferentes; entretanto, o tipo mais comum de aferente é a fibra polimodal C, responsável por quase metade das fibras C cutâneas. Surpreendentemente, o segundo tipo mais comum é a aferente insensível a estímulos mecânicos e ao calor (uma aferente que não é sensível a estímulos nocivos até que seja sensibilizada — veja mais adiante).

Substância Cinzenta Medular e Núcleo Trigeminal

A parte central dos axônios Aδ e C que conduzem informações dolorosas e térmicas do corpo termina no corno posterior da medula espinal. As fibras Aδ têm como alvo as lâminas I (parte mais posterior do corno posterior), V (base do corno posterior) e X (área em torno do canal central) da substância cinzenta, enquanto as fibras C terminam nas lâminas I e II. Os padrões distintos de terminação das fibras Aδ e C na medula espinal sugerem que as mensagens que levam ao SNC são mantidas separadas, e isso é compatível com nossa capacidade de sentir dois tipos distintos de dor.

Os padrões de terminação aferente primária na medula espinal também são importantes porque podem ajudar a determinar as possíveis interações que as fibras dolorosas podem ter com outras aferentes e com os sistemas de controle descendentes, o que vai ser visto adiante. Na verdade, a teoria do portão para controle da dor se refere ao fenômeno de que estímulos inócuos, como esfregar uma área machucada, possam bloquear ou reduzir as sensações dolorosas. Tal estimulação ativa as fibras de grande diâmetro ($A\alpha$ e $A\beta$), e sua ação leva à liberação de GABA e outros neurotransmissores como as encefalinas (Fig. 7.9D) pelos interneurônios no corno posterior. O GABA, então, age por mecanismos pré-sinápticos

e pós-sinápticos para encerrar a atividade das células do trato espinotalâmico. O GABA ativa pré-sinápticamente receptores GABA_A e GABA_B, o que leva à despolarização parcial do terminal pré-sináptico e ao bloqueio dos canais de Ca⁺⁺, respectivamente. Ambas as ações diminuirão a liberação do transmissor pelo terminal aferente e, assim, diminuirão a excitação da célula do trato (Cap. 6, seção sobre inibição pré-sináptica).

As informações nociceptivas e termorreceptivas que se originam de regiões da cabeça são processadas de maneira semelhante às do tronco e dos membros. As fibras aferentes primárias dos nociceptores e dos termorreceptores na cabeça entram no tronco encefálico através do nervo trigêmeo (algumas também entram através dos nervos facial, glossofaríngeo e vago). Deve-se destacar que a distribuição do trigêmeo inclui a dor de origem nos dentes e na cabeça. Essas fibras, então, descem pelo tronco encefálico até a medula espinal cervical via trato descendente do nervo trigêmeo. Algumas fibras aferentes mecanorreceptoras também se juntam ao trato descendente do nervo trigêmeo. Os axônios no trato descendente fazem sinapse em neurônios de segunda ordem no núcleo descendente do nervo trigêmeo.



Na clínica

Algumas vezes, os idosos, são suscetíveis a um quadro de dor crônica conhecido como neuralgia do trigêmeo. As pessoas com tal quadro apresentam episódios de dor intensa, muitas vezes lancinante, na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo. Frequentemente, a dor é desencadeada por uma fraca estimulação mecânica na mesma região. Um fator contribuinte importante para esse estado doloroso parece ser a lesão mecânica do gânglio do trigêmeo por uma artéria que pressiona o gânglio. O deslocamento cirúrgico da artéria muitas vezes resolve o quadro.

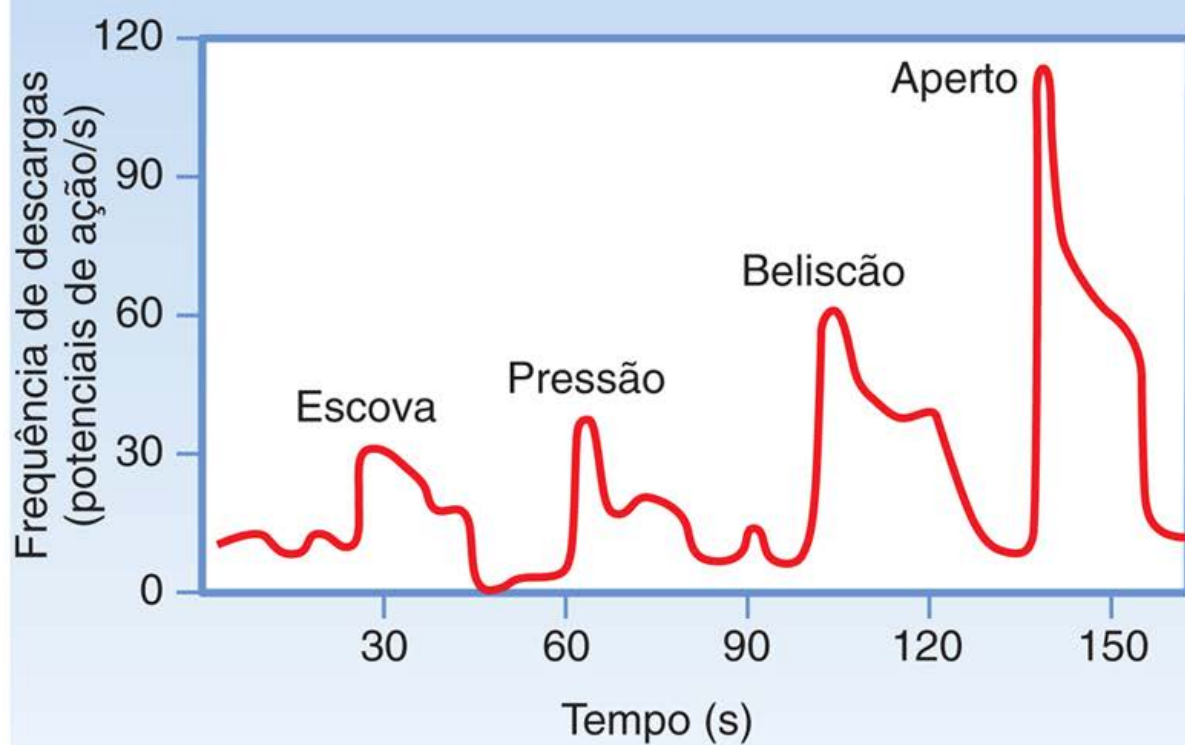
Vias Centrais de Dor

As vias centrais de dor incluem os tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. O trato espinotalâmico é a via sensorial mais importante para a dor somática e a sensibilidade térmica do corpo (Fig. 7.1A). Também contribui para a sensibilidade tátil. O trato espinotalâmico se origina dos neurônios de segunda ordem localizados na medula espinal (primariamente, lâminas I e IV a VI). Os axônios dessas células atravessam para o lado oposto da medula no nível de sua origem ou perto dele. Eles, então, sobem ao encéfalo na parte anterior do funículo lateral e, subsequentemente, atravessam o tronco encefálico e chegam ao tálamo, onde terminam em neurônios de terceira ordem (neurônios talamocorticais), como já foi descrito. As células espinotalâmicas que transmitem sensibilidades dolorosa e térmica têm como alvos a parte VPI do complexo ventroposterior (embora algumas terminem no VPL), o núcleo posterior e os núcleos intralaminares do tálamo. Os sinais nociceptivos são, então, enviados a várias áreas corticais, incluindo não apenas o córtex somatossensorial, mas também as áreas corticais envolvidas nas respostas afetivas, como o giro cingulado e a ínsula, que têm funções límbicas (Fig. 7.5).

A maioria das células do trato espinotalâmico recebe aferência excitatória de nociceptores cutâneos, porém muitas podem também ser excitadas por estimulação nociva de músculos, articulações ou vísceras. Poucas recebem aferências apenas das vísceras. Os estímulos cutâneos mais eficientes são os de naturezas nocivas mecânica, térmica (quente ou frio) e química. Desse modo, diferentes células do trato espinotalâmico respondem de forma apropriada para sinalizar eventos nocivos mecânicos ou térmicos.

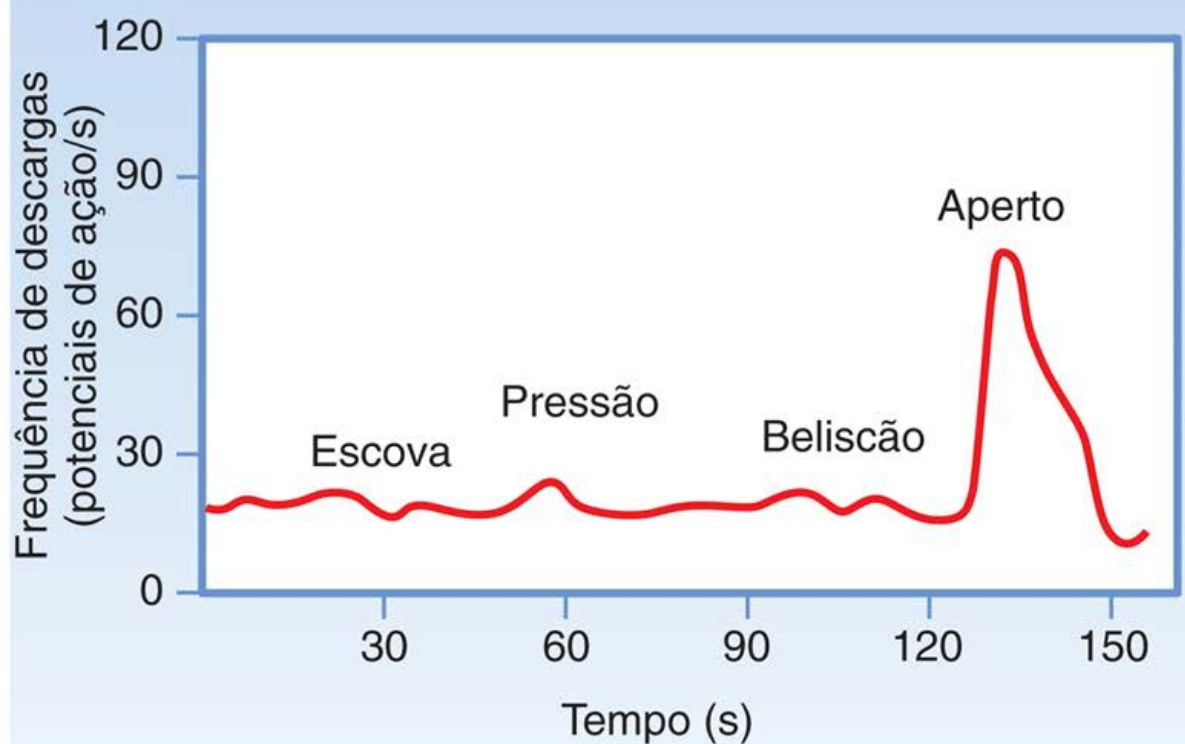
Algumas células nociceptivas do trato espinotalâmico recebem aferência excitatória convergente de várias classes de receptores sensitivos cutâneos. Por exemplo, um dado neurônio espinotalâmico pode ser ativado fracamente por estímulos táteis, porém mais poderosamente por estímulos nocivos (Fig. 7.7A). Tais neurônios são chamados de células de faixa dinâmica ampla ou células multirreceptivas porque são ativados por estímulos com ampla faixa de intensidades. Os neurônios de faixa dinâmica ampla sinalizam principalmente eventos nocivos; as respostas fracas aos estímulos táteis parecem ser ignoradas pelos centros superiores. No entanto, em certos quadros patológicos, esses neurônios podem ser suficientemente ativados por estímulos táteis e provocar uma sensação de dor, possivelmente em decorrência da atividade em aferentes sensibilizadas que previamente estavam silenciosas. Isso explicaria alguns estados dolorosos em que a ativação de mecanorreceptores causa dor (alodinia mecânica). Outras células do trato espinotalâmico são ativadas somente por estímulos nocivos. Tais neurônios costumam ser chamados de células de alto limiar ou nociceptivas específicas (Fig. 7.7B).

Células multirreceptivas do trato espinotalâmico



A

Células de alto limiar do trato espinotalâmico



1

B

FIG. 7.7 A, Respostas de uma célula de faixa dinâmica ampla ou multirreceptiva do trato espinotalâmico. B, Respostas de uma célula de alto limiar do trato espinotalâmico. Os gráficos mostram respostas a intensidades graduadas de estimulação mecânica. O estímulo é feito com uma escova de pelo de camelo deslizada através do campo receptivo. A pressão é aplicada por fixação de uma pinça arterial à pele. Esse é um estímulo minimamente doloroso para um humano. O beliscão é obtido por fixação de uma pinça arterial rígida à pele e é declaradamente doloroso. O aperto é aplicado comprimindo-se uma dobra da pele com um fórceps, o que é nocivo para a pele.

Como as células que sinalizam aferência visceral tipicamente também transmitem informações de receptores cutâneos, o encéfalo pode identificar erroneamente a fonte da dor. Esse fenômeno é chamado de dor referida. Um exemplo típico é quando o músculo cardíaco está isquêmico, e a dor é sentida na parede torácica e no membro superior esquerdo.

Os neurotransmissores liberados por aferentes nociceptivos que ativam as células do trato espinotalâmico incluem o aminoácido excitatório glutamato e algum de vários peptídeos, como SP, CGRP e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). O glutamato parece atuar como um transmissor rápido por causa de sua ação em receptores de aminoácidos excitatórios não NMDA. No entanto, com a estimulação repetitiva, o glutamato também pode atuar por intermédio de receptores NMDA. Os peptídeos parecem atuar como neuromoduladores. Por exemplo, por uma ação combinada com um aminoácido excitatório, como o glutamato, o SP pode produzir um aumento duradouro das respostas das células do trato espinotalâmico; essa potencialização da responsividade é chamada de sensibilização central. O CGRP parece aumentar a liberação de SP e prolongar a ação do SP inibindo sua degradação enzimática.

As células do trato espinotalâmico costumam ter campos receptivos inibitórios. A inibição pode decorrer de estímulos mecânicos fracos, mas geralmente os estímulos inibitórios mais efetivos são os nocivos. Os campos receptivos inibitórios nociceptivos podem ser muito grandes e incluir a maior parte do corpo e da face. Tais campos receptivos podem ser responsáveis pela capacidade de várias manipulações físicas, entre as quais a estimulação nervosa elétrica transcutânea e a acupuntura, de suprimir a dor. Os neurotransmissores que podem inibir as células do trato espinotalâmico são os aminoácidos inibitórios GABA e a glicina, bem como as monoaminas e os peptídeos opioides endógenos.

Os neurônios do trato espinoreticular frequentemente têm grandes campos receptivos que são algumas vezes bilaterais, e os estímulos efetivos incluem os nocivos. Esses neurônios do corno posterior têm como alvo várias regiões nas formações reticular bulbar e pontina. A formação reticular, que se projeta para o complexo intralaminar do tálamo e, assim, para amplas áreas do córtex cerebral, está envolvida em mecanismos de atenção e excitação (Cap. 10). A formação reticular também dá origem a projeções reticulospinais descendentes, que contribuem para os sistemas descendentes que controlam a transmissão da dor.

Muitas células do trato espinomesencefálico respondem a estímulos nocivos, e os campos receptivos podem ser pequenos ou grandes. As terminações desse trato estão em vários núcleos mesencefálicos, inclusive na substância cinzenta periaquedutal, que é componente importante do sistema endógeno de analgesia. As respostas motivacionais também podem resultar da ativação da substância cinzenta periaquedutal. Por exemplo, a estimulação da substância cinzenta periaquedutal pode causar vocalização e comportamento aversivo. As informações do mesencéfalo são retransmitidas não apenas ao tálamo, mas também à amígdala. Essa é uma de várias vias pelas quais os estímulos nocivos podem desencadear respostas emocionais.

As informações sobre dor e temperatura originadas da face e da cabeça são transmitidas ao longo de vias centrais ascendentes análogas, assim como as informações do corpo. Os neurônios do núcleo trigeminal descendente transmitem informações de dor e temperatura a núcleos específicos (VPM e VPI) do tálamo contralateral por meio do trato trigeminotalâmico anterior, que corre estreitamente associado ao lemnisco medial. O núcleo descendente também se projeta para o complexo intralaminar e para outros núcleos talâmicos de maneira semelhante à do trato espinotalâmico. Os núcleos talâmicos, por sua vez, projetam-se para o córtex cerebral somatossensorial para a discriminação sensorial da dor e da temperatura, como também para outras regiões corticais responsáveis pelas respostas motivacionais e afetivas.

Efeitos da Interrupção do Trato Espinotalâmico e das Lesões do Tálamo sobre a Sensibilidade Somatossensorial

Quando o trato espinotalâmico e as vias medulares anteriores associadas são interrompidos, os componentes sensorial-discriminativo e motivacional-afetivo da dor são perdidos no lado contralateral do corpo. Isso motivou o desenvolvimento do procedimento cirúrgico chamado cordotomia anterolateral, que era usado para tratar dor em muitos indivíduos, especialmente naqueles que sofriam de câncer. Atualmente, essa cirurgia não é usada frequentemente por causa dos avanços na terapia medicamentosa e porque a dor frequentemente retorna meses a anos depois de uma cordotomia inicialmente bem-sucedida. O retorno da dor pode ser reflexo da extensão da doença ou do desenvolvimento de um estado de dor central. Além da perda da sensibilidade dolorosa, a cordotomia anterolateral produz perda da sensibilidade ao frio e ao calor na parte contralateral do corpo. Testes cuidadosos podem revelar também um déficit tátil mínimo, mas as vias sensoriais intactas da parte posterior da medula espinal fornecem informações táteis suficientes, de tal modo que qualquer perda causada por interrupção do trato espinotalâmico seja insignificante.

A destruição dos núcleos VPL ou VPM diminui a sensibilidade na parte contralateral do corpo ou na face. As qualidades sensoriais perdidas refletem aquelas transmitidas principalmente pela via coluna dorsal-lemnisco medial e seu equivalente trigeminal. O componente sensorial-discriminativo da sensação de dor também é perdido. No entanto, o componente

motivacional-afetivo da dor ainda fica presente se o tálamo medial estiver intacto. Presumivelmente, a dor persiste por causa das projeções espinotalâmicas e espinoreticulotalâmicas para essa parte do tálamo. Em alguns indivíduos, uma lesão do tálamo somatossensorial resulta em um estado de dor central conhecido como dor talâmica. Os pacientes com dor talâmica relatam que até o toque mais leve se mostra doloroso, embora a intensidade do toque seja mais baixa do que o limiar de qualquer receptor de dor. Acredita-se que sua sensibilidade à dor seja devida a um brotamento pós-lesional de fibras do sistema da coluna dorsal de baixo limiar que fazem sinapse em neurônios talâmicos sobreviventes que normalmente medeiam apenas dor. Uma dor indistinguível da dor talâmica também pode ser produzida por lesões no tronco encefálico ou no córtex.

Dor Neuropática

Algumas vezes a dor ocorre na ausência de estimulação de nociceptores. Mais provavelmente, esse tipo de dor ocorre depois de lesão dos nervos periféricos ou das partes do SNC envolvidas na transmissão de informações nociceptivas. A dor causada por lesão de estruturas neurais é chamada de dor neuropática. Os estados de dor neuropática incluem a dor neuropática periférica, que pode vir após uma lesão de nervo periférico, e a dor neuropática central, que algumas vezes ocorre depois de lesão de estruturas do SNC.

Exemplos de dor secundária à lesão de um nervo periférico são a causalgia e a dor do membro fantasma. A causalgia pode se desenvolver depois de um dano traumático a um nervo periférico. Embora a dor evocada seja reduzida, pode se desenvolver dor intensa na área inervada pelo nervo lesado. Essa dor pode ser muito difícil de tratar, mesmo com analgésicos fortes. A dor é causada, em parte, pela atividade espontânea que se desenvolve nas células ganglionares da raiz posterior; tal atividade podendo ser atribuída à regulação para cima dos canais de Na^+ . Em alguns casos, a dor parece ser mantida pela atividade neural simpática porque um bloqueio nervoso simpático pode amenizá-la. O envolvimento simpático pode relacionar-se com o brotamento de axônios pós-ganglionares simpáticos lesados para o interior dos gânglios da raiz posterior, e pode ser acompanhado por regulação para cima dos receptores adrenérgicos nos neurônios aferentes primários. A dor do membro fantasma vem após uma amputação traumática em alguns indivíduos. Tal dor fantasma claramente não é causada pela ativação de nociceptores na área em que a dor é sentida porque esses receptores já não estão presentes.

Lesões do tálamo ou em outros níveis da via espinotalamocortical podem causar dor central, que é uma intensa dor espontânea. No entanto, a interrupção da via nociceptiva pela mesma lesão pode simultaneamente impedir ou reduzir a dor provocada pela estimulação periférica. Ainda não se conhece bem qual é o mecanismo de tal dor induzida por trauma causada por lesão neural. A dor parece depender de alterações na atividade e nas propriedades de resposta de neurônios mais distantes no sistema nociceptivo.

Transdução no Sistema Somatossensorial

Tem sido difícil desvendar os processos de transdução para o sistema somatossensorial por causa de vários fatores. O cerne do processo de transdução ocorre nas terminações especializadas do ramo periférico do axônio do neurônio sensitivo (gânglios da raiz posterior e células ganglionares trigeminais). Essas terminações têm canais ativados por estímulos mecânicos, térmicos e/ou químicos e que permitem o fluxo de correntes subjacente ao potencial gerador local (Cap. 5, Fig. 5.13). O potencial gerador então desencadeia potenciais de ação na fibra aferente (Cap. 5, Fig. 5.14). No entanto, o fato é que são encontrados axônios somatossensoriais em todo o corpo em baixas densidades, tornando difícil a purificação das proteínas (comparando-se com a retina, na qual os fotorreceptores são empacotados em alta densidade numa pequena superfície).

Um complicador adicional é o fato de que o potencial gerador pode ser modificado por um grande conjunto de canais controlados pela voltagem, sejam eles excitatórios (canais de Na^+ e de Ca^{++}) ou inibitórios (canais de K^+). Além disso, como já foi descrito, em muitos casos, o terminal do axônio é encapsulado (p. ex., corpúsculos de Pacini), e as propriedades dessa estrutura acessória modificam o processo de transdução. Elas podem fazê-lo passivamente, em decorrência das características mecânicas da cápsula, ou ativamente, fazendo as células acessórias liberarem transmissor em resposta a um estímulo. Um exemplo da última ação é visto nas células de Merkel, onde evidências recentes sugerem que elas e o axônio que as inerva têm canais mecanossensíveis, e as células de Merkel liberam neurotransmissor.

Apesar dessas complicações, usando-se numerosas abordagens, nossos conhecimentos sobre os processos de transdução somatossensorial começam a aumentar rapidamente.

Mecanotransdução

Até recentemente, acreditava-se que as proteínas ASIC (canal iônico sensível a ácidos), que pertencem à família DEG/ENaC, fossem as proteínas de canal subjacentes às correntes cutâneas mecanoativadas porque homólogos dessas proteínas são subjacentes à sensibilidade tátil em invertebrados, como o *Caenorhabditis elegans*, e porque algumas proteínas ASIC são altamente expressas em células do gânglio da raiz posterior. No entanto, as correntes mecanoativadas nas células do gânglio da raiz posterior não são afetadas pelo knockdown das proteínas ASIC, o que indica que elas não são o canal subjacente à mecanotransdução cutânea. Todavia, as sensibilidades tátil e dolorosa são alteradas em tais mutantes knockdown, de modo que elas ainda podem desempenhar um papel modulador no processo de transdução.

Atualmente, acredita-se que a Piezo2 seja a proteína de canal subjacente à transdução para respostas mecânicas cutâneas de adaptação rápida porque forma um poro não seletivo a cátion que se abre em resposta a estímulos mecânicos. Além disso, as cinéticas de ativação e de inativação desse canal são compatíveis com o fato de ele causar a corrente mecanoativada de adaptação rápida, e ele é bloqueado por agentes (gadolínio, vermelho de rutênio) que bloqueiam essas correntes de adaptação rápida. Além disso, a transfecção de células ganglionares com RNA interferente pequeno (siRNA, do inglês, small interfering RNA) para Piezo2 bloqueia a corrente mecanoativada rápida nessas células. Por fim, tem-se mostrado a expressão de RNA mensageiro de Piezo2 nas células do gânglio da raiz posterior.

Foi verificado que tanto as células ganglionares de baixo limiar (tato leve) como as do tipo nociceptivo expressam Piezo2, indicando que elas desempenham um papel nas sensibilidades tátil inócua e dolorosa. As proteínas Piezo (Piezo1 e Piezo2) são ambas encontradas em vários órgãos e, desse modo, podem ser subjacentes à sensibilidade visceral também. Piezo2 tem sido encontrada nos principais proprioceptores (fusos musculares e órgãos tendíneos de Golgi [Cap. 9]) e parece ser a principal proteína mecanotransdutora também ali.

Transdução Térmica

O receptor que se liga à capsaicina (molécula da pimenta malagueta responsável por sua característica picante) foi identificado e se verificou que ele ou uma família de proteínas a ele relacionadas é expresso em populações de células do gânglio da raiz posterior. Essas proteínas pertencem à família TRP (potencial receptor transitório) e atualmente são as mais prováveis candidatas a transdutoras de sensibilidade térmica.

É importante observar que muitos canais iônicos (e outras proteínas, como as enzimas) são sensíveis à temperatura; entretanto, no caso dos canais TRP, a temperatura atua diretamente como mecanismo de controle da comporta do canal. As temperaturas em que canais TRP específicos ficam ativos são indicadas por setas na [Figura 7.8](#) (parte inferior), na qual a direção de cada seta indica quais temperaturas causam maior ativação. Para comparação, a [Figura 7.8](#) também coloca em um gráfico as taxas de descargas de várias fibras termossensíveis em função da temperatura. Observe como as faixas de resposta das aferentes correspondem fortemente às dos canais individuais sensíveis ao calor. As fibras para frio, contudo, mostram descargas ao longo de uma faixa mais ampla do que qualquer outro canal TRP. Uma explicação possível para essa discrepância é que as células do gânglio da raiz posterior podem expressar várias classes de TRP, que poderiam lhes possibilitar responder ao longo de uma faixa mais ampla de temperaturas fisiológicas.

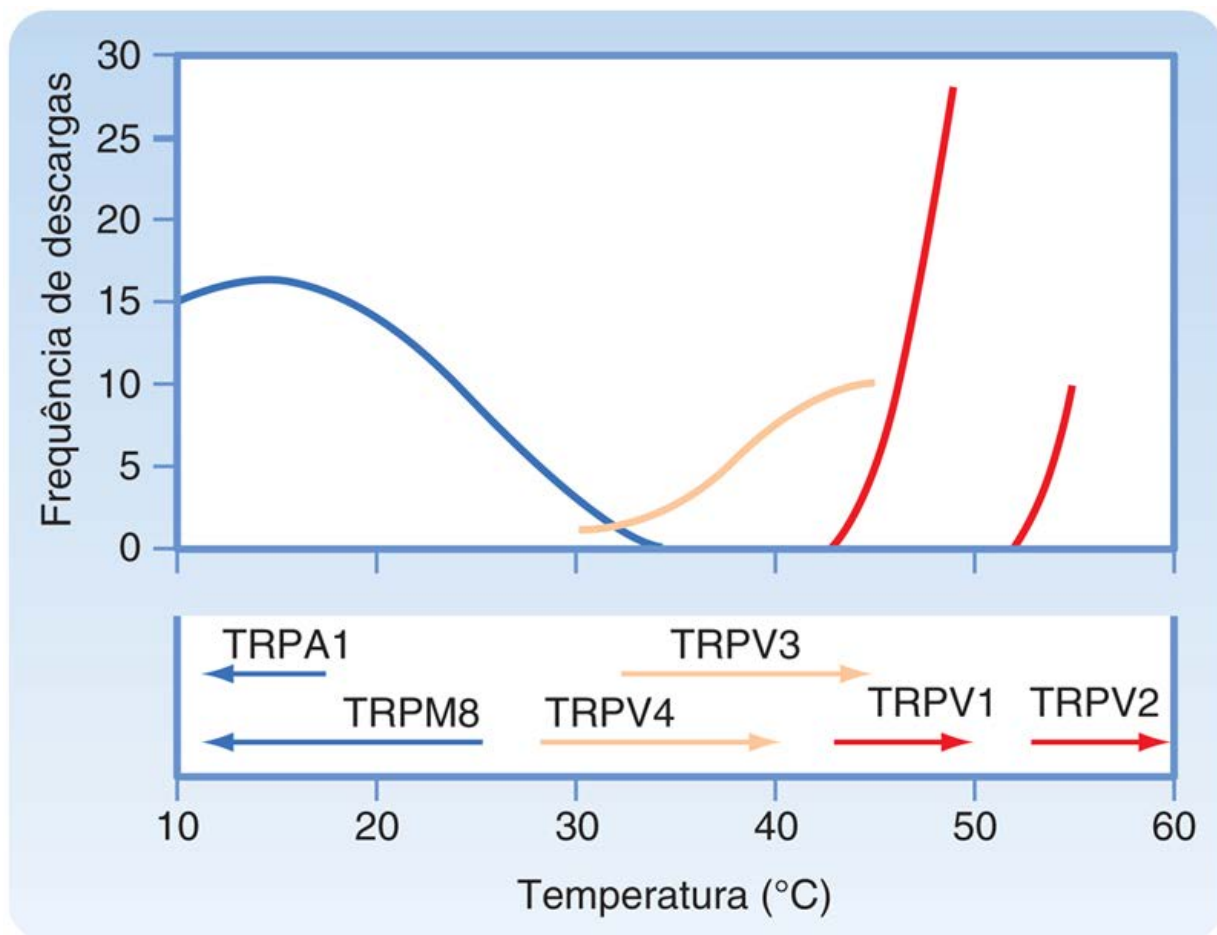


FIG. 7.8 Dependência da temperatura da frequência de descarga em diferentes aferentes termossensíveis. Abaixo das curvas de frequências de descargas, são mostradas as faixas ao longo das quais são ativados os diferentes canais TRP. A direção de ativação crescente é indicada por uma seta em cada caso. Observe como, em alguns casos, a faixa ao longo da qual uma aferente é ativa (gráficos superiores) corresponde precisamente à faixa de ativação de um único canal TRP, sugerindo, assim, que a aferente precisaria expressar apenas um tipo de canal. Em outros casos, a faixa ativa da aferente sugere que vários canais TRP seriam necessários para explicar completamente a responsividade da aferente.



Ao nível celular

Os membros da família de proteínas TRP foram identificados pela primeira vez na *Drosophila* e se verificou que fazem parte do processo de fototransdução nos fotorreceptores da *Drosophila*. Desse modo, seu nome (TRP) se refere ao fato de que uma mutação no gene leva a uma resposta despolarizante transitória a um estímulo luminoso em lugar da resposta sustentada normal. Com base na homologia sequencial, encontraram-se alguns genes que codificam proteínas TRP em mamíferos (27 só em humanos), as quais atualmente se dividem em sete subfamílias. Os canais de TRP são permeáveis a cátions e têm uma estrutura semelhante à dos canais de K^+ controlados pela voltagem. São homotetrâmeros ou heterotetrâmeros. Cada subunidade tem seis domínios transmembrana. As proteínas TRP parecem ter várias funções (fototransdução, quimiotransdução e mecanotransdução) e são expressas em vários tipos de células. As listadas na [Tabela 7.1](#) parecem atuar como sensores de temperatura com sensibilidades térmicas distintas que cobrem a faixa de temperaturas fisiologicamente relevantes.

Tabela 7.1

Proteínas da Família TRP Envolvidas na Transdução Térmica

Proteína Receptora	Limiar ou Faixa de Temperaturas para Ativação (°C)	Outras Características
TRPV1	>42	Ativada pela capsaicina
TRPV2	>52	
TRPV3	34-38	Ativada pela cânfora
TRPV4	27-40	
TRPM8	<25	Ativada pelo mentol
TRPA1	<18	Ativada pelo óleo de mostarda

A quarta letra no nome identifica a subfamília e foi escolhida por causa do primeiro membro da subfamília identificado: V, vaniloide; M, melastatina; A, semelhante à anquirina. Cada uma das proteínas acima é expressa em pelo menos algumas células do gânglio da raiz posterior, mas também são expressas em outros tipos de células.

Modulação do Processo de Transdução

Como acontece com os mecanorreceptores de baixo limiar para sensações táteis inócuas, a ativação das várias proteínas de transdução dos nociceptores leva a um potencial gerador que causa potenciais de ação do aferente, que transmite informações ao SNC. Além disso, a ativação de nociceptores também leva à liberação local de vários compostos químicos, tais como as taquicinas (substância P [SP]) e a proteína relacionada com o gene da calcitonina (CGRP). Essas substâncias e outras liberadas das células lesadas causam inflamação neurogênica (edema e eritema da pele em torno).

Além de causar uma reação local, essas substâncias podem servir para ativar os nociceptores insensíveis ou silenciosos já mencionados, de tal modo que eles possam, daí em diante, responder a qualquer estímulo prejudicial subsequente. Sugere-se que a sensibilização dos nociceptores silenciosos seja subjacente à alodinia (desencadeamento de sensações dolorosas por estímulos que eram inócuos antes da lesão) e à hiperalgesia (aumento do nível da dor sentida sob estímulos já dolorosos). A hiperalgesia térmica é causada pela sensibilização dos canais TRPV1. A corrente Piezo2 é aumentada pelas substâncias que sabidamente causam hiperalgesia mecânica e alodinia, o que sugere que as alterações nessa corrente sejam subjacentes a esses fenômenos.

Controle Centrífugo da Sensibilidade Somática

A experiência sensorial não é apenas a detecção passiva de eventos ambientais. Mais frequentemente, depende da exploração do ambiente. Por meio do movimento da mão sobre uma superfície, são buscadas dicas táteis. As sugestões visuais são obtidas pela varredura de alvos com os olhos. Desse modo, as informações sensoriais são frequentemente recebidas como resultado da atividade do sistema motor. Além disso, a transmissão por meio de vias para os centros sensoriais do encéfalo é regulada por sistemas de controle descendentes. Esses sistemas permitem que o encéfalo controle sua aferência filtrando as mensagens sensoriais que chegam. Informações importantes podem ser atendidas e informações sem importância podem ser ignoradas.

As vias somatossensoriais tátil e proprioceptiva são reguladas por vias descendentes que se originam no S-I e em regiões motoras do córtex cerebral. Por exemplo, as projeções corticais para os núcleos da coluna dorsal ajudam a controlar a aferência sensorial que é transmitida pela via coluna dorsal-lemnisco medial.

É de particular interesse o sistema de controle descendente que regula a transmissão da informação nociceptiva. Esse sistema presumivelmente suprime a dor excessiva sob certas circunstâncias. Por exemplo, sabe-se bem que os soldados no campo de batalha, as vítimas de acidentes e os atletas em competição costumam sentir pouca ou nenhuma dor no momento em que ocorre um ferimento ou em que um osso é fraturado. Mais tarde, a dor pode se desenvolver e se tornar intensa. Embora o sistema regulatório descendente que controla a dor faça parte de um sistema de controle centrífugo geral que modula todos os tipos de sensações, o sistema de controle de dor é tão importante sob o ponto de vista médico que se distingue como um sistema especial chamado sistema de analgesia endógeno.

Vários centros no tronco encefálico e nas vias descendentes desses centros contribuem para o sistema de analgesia endógeno. Por exemplo, a estimulação na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, no locus coeruleus ou nos núcleos da rafe bulbar inibe os neurônios nociceptivos na medula espinal e no tronco encefálico, incluindo as células do trato espinotalâmico e trigeminotalâmico (Fig. 7.9A-C). Outras vias inibitórias se originam no córtex sensitivomotor, no hipotálamo e na formação reticular.

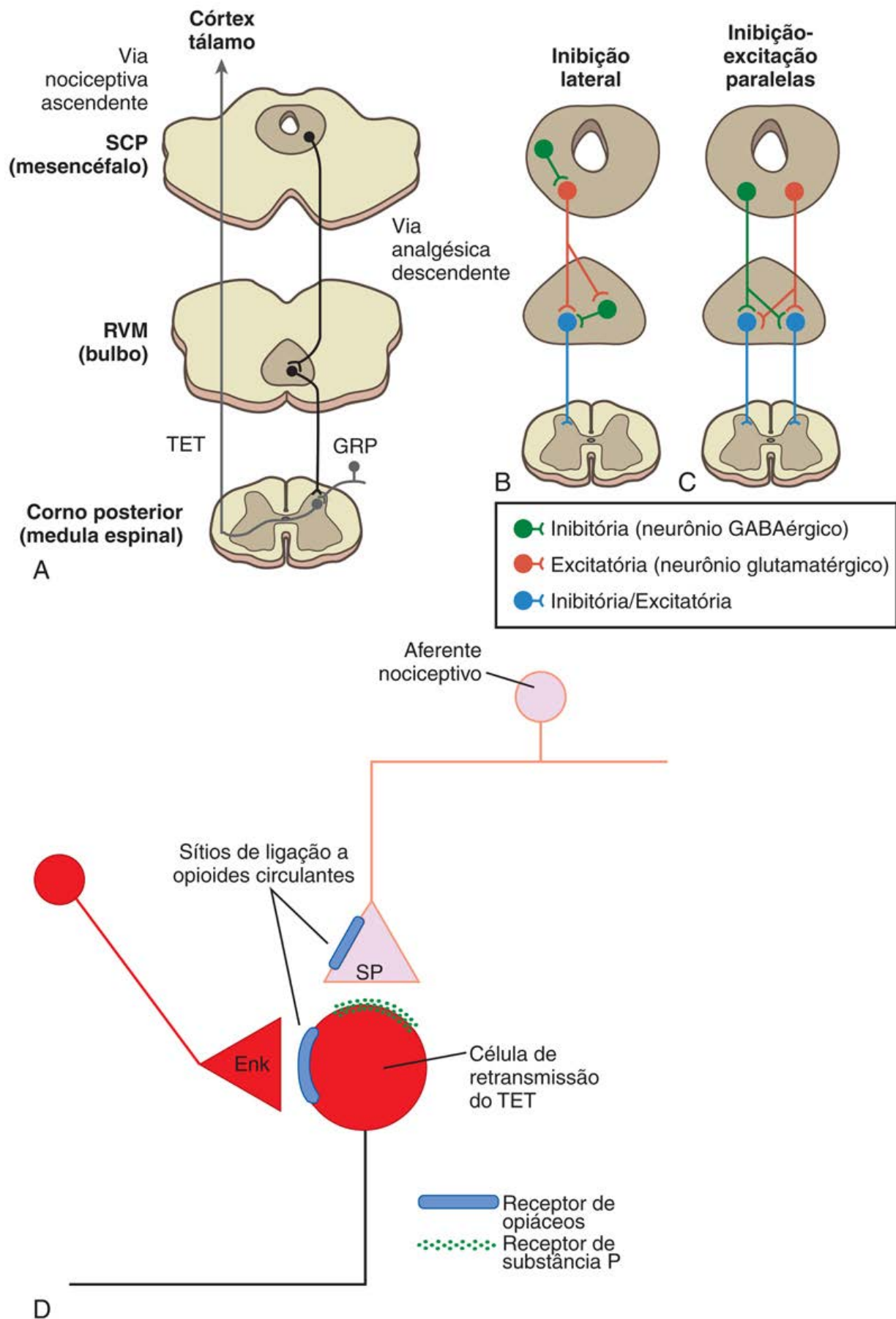


FIG. 7.9 A, Modelos de controle descendente das vias dolorosas ascendentes. A, Esquema mostrando a via nociceptiva ascendente que transmite informações dolorosas ao encéfalo, representada pelo trato espinotalâmico (TET), e a via descendente que modula (controla) o fluxo de informações para ele. A via descendente se inicia na substância cinzenta periaquedutal (SCP), que se projeta pelo bulbo rostroventromedial (RVM) até o corno posterior. A ativação da SCP ou do RVM bloqueia a transmissão das informações sobre dor no nível da medula espinal. B, Modelo-padrão de controle descendente da percepção de dor. Interneurônios GABAérgicos tonicamente ativos na SCP e no RVM inibem as células de projeção (observe que a SCP tem interneurônios GABAérgicos locais, mas também recebe terminações GABAérgicas de outras regiões do encéfalo, e ambos podem estar envolvidos em inibir tonicamente as células de projeção para a SCP). Os opioides parecem inibir os interneurônios GABAérgicos desinibindo os neurônios de projeção, cujo aumento de atividade leva ao

bloqueio da ativação das células do TET pelas células nociceptivas do gânglio da raiz posterior (GRP). C, Modelo de inibição-excitação paralelas. Alguns estudos sugerem que células excitatórias e inibitórias se projetam da SCP e do RVM. Neste modelo, o controle da transmissão das informações sobre dor seria devido a um equilíbrio entre as atividades excitatória e inibitória nas vias descendentes. Observe que as vias excitatórias e inibitórias são mostradas em lados opostos apenas para tornar a exposição mais clara. D, Possíveis locais pré-sinápticos e pós-sinápticos de ação da encefalina (Enk). Muitas das terminações das vias descendentes para modulação da dor liberam GABA e encefalina (Enk), que parece ter sítios de ação pré e pós-sinápticos. A ação pré-sináptica pode impedir a liberação de substância P (SP) dos nociceptores. (A-C, Redesenhados de Lau BK, Vaughan CW, Curr Opin Neurobiol 2014;29:159. D, Redesenhado de Henry JL. In: Porter R, O'Connor M [eds]; Ciba Foundation Symposium 91, London: Pitman; 1982.)

O sistema de analgesia endógeno pode ser subdividido em dois componentes: um componente usa peptídeos opioides endógenos como neurotransmissores; e o outro, não. Os opioides endógenos são neuropeptídeos que ativam um dos vários tipos de receptores de opiáceos. Alguns dos opioides endógenos são a encefalina, as dinorfinas e a β -endorfina. Geralmente, a analgesia com opiáceos pode ser impedida ou revertida pelo antagonista de narcóticos naloxona. Portanto, a naloxona é frequentemente usada para determinar se a analgesia é mediada por um mecanismo opioide.

O sistema de analgesia endógeno mediado por opioides pode ser ativado pela administração exógena de morfina ou outros opiáceos. Desse modo, um dos mais antigos tratamentos médicos para dor depende da ativação de um sistema de controle sensorial. Os opiáceos tipicamente inibem a atividade neural nas vias nociceptivas. Foram propostos dois locais de ação para a inibição dos opiáceos, o pré-sináptico e o pós-sináptico (Fig. 7.9D). Acredita-se que a ação pré-sináptica dos opiáceos sobre os terminais aferentes nociceptivos impeça a liberação de transmissores excitatórios como o SP. A ação pós-sináptica dos opiáceos produz um potencial pós-sináptico inibitório. Como um neurotransmissor inibitório pode ativar vias descendentes? Uma hipótese é que o sistema de analgesia descendente fica sob controle inibitório tônico por interneurônios inibitórios no mesencéfalo e no bulbo. A ação dos opiáceos inibiria os interneurônios inibitórios, desinibindo as vias de analgesia descendentes.

Algumas vias de analgesia endógenas operam por meio de neurotransmissores que não os opioides e, desse modo, não são afetadas pela naloxona. Um modo de recrutar uma via de analgesia não opioide é por intermédio de certos tipos de estresse. A analgesia assim produzida é a do tipo induzida pelo estresse.

Muitos neurônios nos núcleos da rafe usam serotonina como neurotransmissor. A serotonina pode inibir neurônios nociceptivos e, presumivelmente, desempenha papel importante no sistema de analgesia endógeno. Outros neurônios do tronco encefálico liberam catecolaminas, como a norepinefrina e a epinefrina, na medula espinal. Essas catecolaminas também inibem os neurônios nociceptivos; portanto, os neurônios catecolaminérgicos podem contribuir para o sistema de analgesia endógeno. Além disso, essas monoaminas neurotransmissoras interagem com opioides endógenos. Indubitavelmente, muitas outras substâncias estão envolvidas no sistema de analgesia. Além disso, existem evidências da existência de antagonistas a opiáceos endógenos que podem impedir a analgesia por opiáceos.

Pontos-Chave

1. Os neurônios sensitivos têm corpos celulares nos gânglios dos nervos sensitivos: (1) gânglios da raiz posterior para os neurônios que inervam o corpo; e (2) gânglios de nervos cranianos para os neurônios que inervam a face, as cavidades oral e nasal e a dura-máter, exceto para os neurônios proprioceptivos, que estão no núcleo mesencefálico do trigêmeo. Eles se conectam periféricamente com um receptor sensitivo e centralmente com neurônios de segunda ordem na medula espinal ou no tronco encefálico.
2. A pele contém mecanorreceptores de baixo limiar, termorreceptores e nociceptores. Músculos, articulações e vísceras têm mecanorreceptores e nociceptores. Os mecanorreceptores de baixo limiar podem ser de adaptação rápida ou lenta. Os termorreceptores incluem receptores para frio e calor. Os nociceptores A δ e C detectam estímulos mecânicos, térmicos e químicos nocivos, e podem ser sensibilizados por liberação de substâncias químicas de células danificadas. A liberação periférica de substâncias, como os peptídeos, dos próprios nociceptores pode contribuir para a reação inflamatória.
3. As grandes fibras aferentes primárias entram no funículo posterior através da parte medial da raiz posterior; as colaterais fazem sinapse no corno posterior profundo, na zona intermediária e no corno anterior. As pequenas fibras aferentes primárias entram na medula espinal através da parte lateral da raiz posterior; as colaterais fazem sinapse no corno posterior.
4. Os ramos ascendentes das grandes fibras ascendentes primárias fazem sinapse nos neurônios de segunda ordem nos núcleos da coluna dorsal. Esses neurônios de segunda ordem se projetam por meio do lemnisco medial ao tálamo contralateral e fazem sinapse em neurônios de terceira ordem do núcleo VPL. A via trigeminal equivalente é retransmitida pelo núcleo sensitivo principal para o núcleo VPM contralateral.
5. As vias da coluna dorsal da medula espinal sinalizam as sensações de fluir-vibração, tato-pressão e propriocepção. Também contribuem para a sensibilidade visceral, inclusive a dor visceral.
6. O trato espinotalâmico inclui neurônios nociceptivos, termorreceptivos e táteis; suas células de origem estão principalmente no corno posterior, e os axônios cruzam, sobem no funículo anterolateral e fazem sinapse no VPL, VPI e núcleos posteriores e intralaminares do tálamo. A via trigeminal equivalente é retransmitida pelo núcleo trigeminal descendente, e se projeta para o VPM e núcleos intralaminares contralaterais.

7. A retransmissão espinotalâmica aos núcleos VPL, VPM e VPI ajuda na identificação dos aspectos sensoriais-discriminativos da dor. As vias nociceptivas paralelas no funículo anterolateral são os tratos espinorreticular e espinomesencefálico; esses tratos e a projeção espinotalâmica ao tálamo medial contribuem para os aspectos motivacionais-afetivos da dor.
8. A dor referida é explicada pela aferência convergente para as células do trato espinotalâmico da parede corporal e das vísceras.
9. Os núcleos VPL e VPM são organizados somatotopicamente e contêm circuitos inibitórios. Esses núcleos contêm vários mapas somatotópicos, um para cada submodalidade somatossensorial. O córtex somatossensorial inclui as regiões S-I e S-II; essas regiões também estão organizadas de modo somatotópico.
10. O córtex S-I contém colunas de neurônios com campos receptivos e semelhantes propriedades de resposta. Alguns neurônios S-I estão envolvidos na extração de características.
11. A transmissão nas vias somatossensoriais é regulada pelos sistemas de controle descendentes. O sistema de analgesia endógeno regula a transmissão nociceptiva e usa transmissores como os peptídeos opioides endógenos, a norepinefrina e a serotonina.

Leituras Adicionais

Coste B, Xiao B, Santos JS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*. 2012;483:176–181.

Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29:159–164.

Squire L, Berg D, Bloom FE, eds. *Fundamental Neuroscience*. Waltham, MA: Academic Press; 2013.

Os Sentidos Especiais

Objetivos do aprendizado

Título dos Objetivos

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. O que é a corrente do escuro e como a absorção de um fóton a altera?
2. Quais são as vias sinápticas para o centro e a periferia do campo receptivo de uma célula bipolar centro ON? E de uma célula bipolar centro OFF?
3. Quais são as propriedades do campo receptivo das células simples e complexas no córtex visual?
4. O que é a teoria da frequência da codificação do som? Por que também é necessária a teoria do lugar?
5. Quais são os estímulos normalmente transduzidos pelas células pilosas nos canais semicirculares e nos órgãos de otólitos?
6. Quais são as consequências funcionais dos variados números de diferentes moléculas receptoras entre as células receptoras olfatórias e gustatórias?

A evolução dos vertebrados mostra uma tendência chamada cefalização, na qual órgãos sensoriais especiais se desenvolvem na cabeça dos animais juntamente com o correspondente desenvolvimento do encéfalo. Esses sistemas sensoriais especiais, que incluem o visual, o auditivo, o vestibular, o olfatório e o gustatório, detectam e analisam luz, som e sinais químicos no ambiente, bem como sinalizam a posição e o movimento da cabeça. Os estímulos transduzidos por esses sistemas são mais familiares aos humanos quando fornecem informações conscientes do ambiente, mas são igualmente importantes como a base sensorial para os comportamentos reflexo e subconsciente.

O Sistema Visual

A visão é um dos mais importantes sentidos especiais nos humanos e, juntamente com a audição, é a base para a maior parte da comunicação humana. O sistema visual detecta ondas eletromagnéticas entre 400 e 750 nm de comprimento de onda como luz visível, a qual entra no olho e colide com os fotorreceptores em um epitélio sensorial especializado, a retina.

Os fotorreceptores, bastonetes e cones, podem distinguir dois aspectos da luz: seu brilho (ou luminância) e seu comprimento de onda (ou cor). Os bastonetes têm alta sensibilidade para detectar baixas intensidades luminosas, mas não oferecem imagens visuais bem definidas nem contribuem para a visão das cores. Os bastonetes operam melhor sob condições de reduzida luminosidade (visão escotópica). Os cones, ao contrário, não são tão sensíveis à luz quanto os bastonetes e, desse modo, operam melhor sob condições de luz diurna (visão fotópica). Os cones são responsáveis pela alta acuidade visual e pela visão colorida.

A retina é uma projeção do tálamo. Desse modo, o processamento de informações na retina é realizado pelos neurônios da retina, e os sinais eferentes são conduzidos ao encéfalo pelos axônios das células ganglionares da retina nos nervos ópticos. Existe um cruzamento parcial desses axônios no quiasma óptico, o que faz que toda a aferência de um lado do espaço visual passe para o lado oposto do encéfalo. Posteriormente ao quiasma óptico, os axônios das células ganglionares da retina formam os tratos ópticos e fazem sinapse em núcleos do encéfalo. A principal via visual nos humanos tem como alvo o núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo, e esse núcleo, por meio das radiações ópticas, leva as informações

visuais ao córtex visual. Outras vias visuais se projetam para o colículo superior, pré-teto e hipotálamo, estruturas que participam do posicionamento dos olhos, controlam o tamanho da pupila e os ritmos circadianos, respectivamente.

Estrutura do Olho

A parede do olho é composta por três camadas concêntricas (Fig. 8.1). A camada externa, ou capa fibrosa, inclui a córnea transparente, com seu epitélio, e a esclera opaca. A camada média, ou capa vascular, inclui a íris e a coroide. A íris contém fibras musculares lisas orientadas radial e circularmente, as quais compõem os músculos dilatador e constritor da pupila, respectivamente. A coroide é rica em vasos sanguíneos que sustentam as camadas externas da retina e também contém pigmento. A camada mais interna do olho, a retina, é embriologicamente derivada do diencéfalo e, portanto, faz parte do sistema nervoso central (SNC). A parte funcional da retina cobre a face posterior inteira do olho, exceto pela papila do nervo óptico, ou disco óptico, que é por onde os axônios do nervo óptico saem da retina. Como não há receptores nesse local, costuma ser denominado “ponto cego” anatômico (Fig. 8.1).

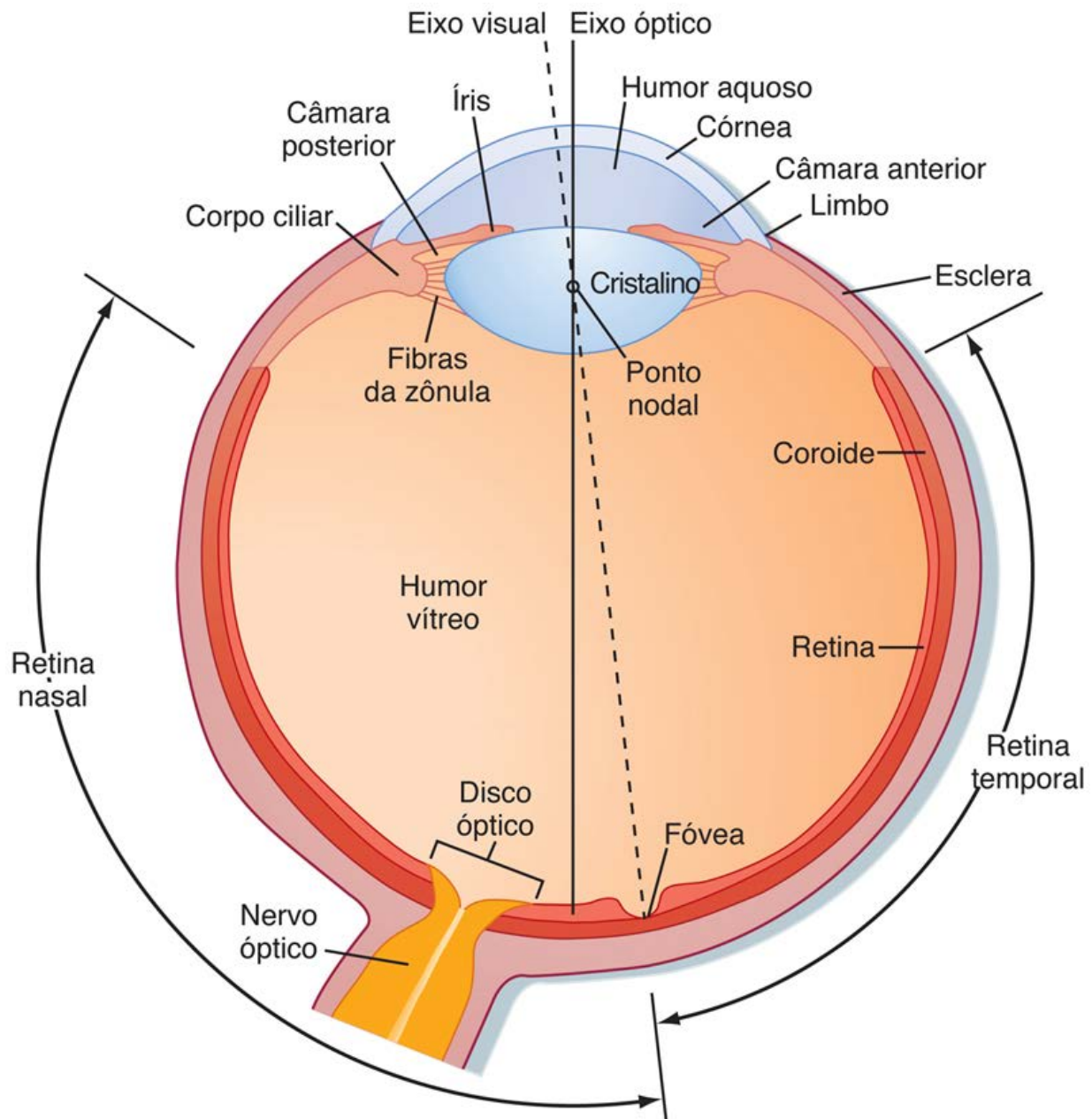


FIG. 8.1 Ilustração de um corte horizontal do olho direito. (Redesenhada de Wall GL. The Vertebrate Eye and Its Adaptive Radiation. Bloomfield Hills, MI: Cranbrook Institute of Science, 1942.)

Algumas funções dos olhos estão sob controle muscular. Músculos extraoculares fixados externamente apontam os olhos para um alvo visual apropriado (Cap. 9). Esses músculos são inervados pelo nervo oculomotor (nervo craniano [NC] III), pelo nervo troclear (NC IV) e pelo nervo abducente (NC VI). Vários músculos também são encontrados dentro do olho (músculos intraoculares). Os músculos no corpo ciliar controlam a forma do cristalino e, desse modo, o foco das imagens na retina. Os músculos dilatador da pupila e esfíncter da pupila na íris controlam a quantidade de luz que entra no olho de um modo semelhante ao do diafragma de uma câmera. O dilatador é ativado pela parte simpática do sistema

nervoso, enquanto os músculos esfínter e ciliar são controlados pela parte parassimpática do sistema nervoso (por intermédio do nervo oculomotor; [Cap. 11](#)).

A luz entra no olho pela córnea e atravessa uma série de fluidos e estruturas transparentes coletivamente chamados de meios dióptricos. Esses fluidos e estruturas consistem na córnea, no humor aquoso, na lente e no humor vítreo ([Fig. 8.1](#)). O humor aquoso (localizado nas câmaras anterior e posterior) e o humor vítreo (localizado no espaço atrás do cristalino) ajudam a manter a forma do olho.

Embora o eixo óptico geométrico do olho humano atravessasse o ponto nodal do cristalino e chegue à retina em um ponto entre a fóvea e o disco óptico ([Fig. 8.1](#)), os olhos são orientados pelo sistema oculomotor a um ponto, chamado de ponto de fixação, no alvo visual. A luz do ponto de fixação atravessa o ponto nodal do cristalino e é focalizada na fóvea. A luz do restante do alvo visual cai na retina em torno da fóvea.

Normalmente, a luz de um alvo visual é focalizada nitidamente na retina pela córnea e o cristalino, que curvam ou refratam a luz. A córnea é o principal elemento refrativo do olho, tendo um poder refrativo de 43 dioptrias^a (D). No entanto, diferentemente da córnea, o cristalino pode mudar a forma e variar seu poder refrativo entre 13 e 26 D. Desse modo, o cristalino é o responsável pelo ajuste do foco óptico do olho. Os ligamentos suspensores (ou fibras da zônula) fixam-se à parede do olho no corpo ciliar ([Fig. 8.1](#)) e mantêm o cristalino no lugar. Quando os músculos do corpo ciliar estão relaxados, a tensão exercida pelos ligamentos suspensores achata o cristalino. Quando os músculos ciliares se contraem, a tensão sobre os ligamentos suspensores se reduz; esse processo permite que o cristalino relativamente elástico assumam uma forma mais esférica. Os músculos ciliares são ativados pela parte parassimpática do sistema nervoso por meio do nervo oculomotor.

Desse modo, o cristalino permite que o olho focalize ou se acomode em objetos próximos ou distantes. Por exemplo, quando a luz de um alvo visual distante entra em um olho normal (com o músculo ciliar relaxado), a imagem do alvo está no foco na retina. No entanto, se o olho se dirigir para um alvo visual próximo, a luz é inicialmente focalizada atrás da retina (i. e., a imagem na retina fica borrada) até que ocorra a acomodação; ou seja, até que o músculo ciliar se contraia, fazendo que o cristalino se torne mais esférico, o aumento da convexidade faz que o cristalino refrate as ondas de luz mais fortemente, trazendo a imagem ao foco na retina.

A visão apropriada da luz na retina depende não apenas do cristalino e da córnea, mas também da íris, que ajusta a quantidade de luz que entra no olho através da pupila. A pupila é análoga à abertura em uma câmera, que também controla a profundidade de campo da imagem e a quantidade de aberração esférica produzida pela lente. Quando a pupila fica contraída, a profundidade de campo aumenta, e a luz é direcionada através da parte central do cristalino, onde a aberração esférica é mínima. A constrição pupilar ocorre de maneira reflexa quando o olho se acomoda para a visão para perto ou se adapta à luz forte, ou ambos. Desse modo, quando uma pessoa lê ou faz outro trabalho visual fino, a qualidade da imagem melhora com a adequada quantidade de luz.

Retina

Camadas da Retina

As 10 camadas da retina são mostradas na [Figura 8.2](#). A parte mais externa é o epitélio pigmentar (camada 1), que fica imediatamente dentro da coróide. As células pigmentares têm processos semelhantes a tentáculos que se estendem à camada fotorreceptora (camada 2) e circundam os segmentos externos dos bastonetes e cones. Esses processos impedem a dispersão transversa da luz entre os fotorreceptores. Além disso, servem à função mecânica de manter o contato entre as camadas 1 e 2 para que o epitélio pigmentar: (1) ofereça nutrientes e remova os resíduos dos fotorreceptores; (2) fagocite as extremidades dos segmentos externos dos bastonetes, que são continuamente descamados; e (3) reconverta o pigmento visual metabolizado em um tipo que possa ser reutilizado depois de transportado de volta aos fotorreceptores.

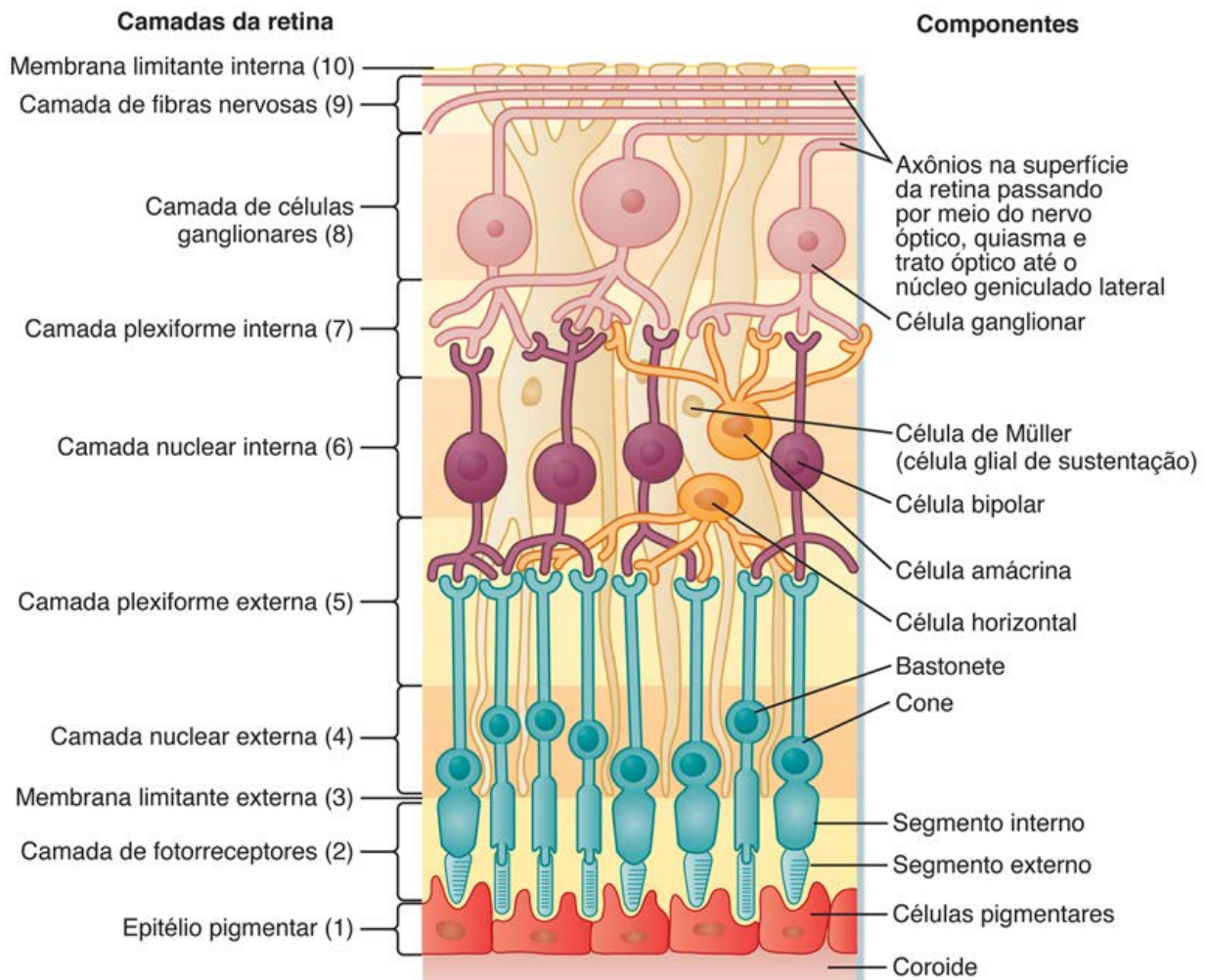


FIG. 8.2 Camadas da Retina. A luz incidindo na retina viria do topo da figura e atravessaria todas as camadas superficiais, chegando aos fotorreceptores bastonetes e cones.



Na clínica

À medida que o indivíduo envelhece, a elasticidade do cristalino declina gradualmente. Como resultado, a acomodação do cristalino na visão para perto se torna cada vez menos efetiva, um quadro chamado presbiopia. Uma pessoa jovem pode mudar o poder do cristalino em até 14 D. No entanto, quando a pessoa chega aos 40 anos de idade, a quantidade de acomodação cai à metade e, depois dos 50 anos, pode diminuir para 2 D ou menos. A presbiopia pode ser corrigida por lentes convexas.

Os defeitos no foco também podem ser causados por uma discrepância entre o tamanho do olho e o poder refrativo dos meios dióptricos. Por exemplo, na miopia (visão deficiente para longe), as imagens dos objetos distantes são focalizadas à frente da retina. As lentes côncavas corrigem esse problema. Inversamente, na hipermetropia (visão deficiente para perto), as imagens de objetos distantes são focalizadas atrás da retina; esse problema pode ser corrigido com lentes convexas. No astigmatismo, existe uma assimetria nos raios de curvatura de diferentes meridianos da córnea ou do cristalino (ou, algumas vezes, da retina). O astigmatismo costuma ser corrigido com lentes que possuam raios de curvatura complementares.

As células gliais da retina, conhecidas como células de Müller, desempenham papel importante na manutenção da geometria interna da retina. As células de Müller são orientadas radialmente, paralelas ao trajeto da luz através da retina. As extremidades externas das células de Müller formam junções oclusivas com os segmentos internos dos fotorreceptores, e essas numerosas conexões têm o aspecto de uma camada contínua, a membrana limitante externa (camada 3 da retina).



Na clínica

A junção entre as camadas 1 e 2 da retina nos adultos constitui a superfície de contato entre as paredes anterior e posterior do cálice óptico durante o desenvolvimento e é estruturalmente fraca. O descolamento da retina é a separação nessa superfície e pode causar perda visual por causa do deslocamento da retina do plano focal do olho. Também pode levar à morte de células fotorreceptoras, que são mantidas pela irrigação da coróide (a camada fotorreceptora propriamente dita é avascular). A deterioração do epitélio pigmentar também pode resultar em degeneração macular, uma grande perda de acuidade visual central e da visão colorida que não afeta a visão periférica.

Dentro da membrana limitante externa está a camada nuclear externa (camada 4), que contém os corpos celulares e os núcleos dos bastonetes e cones. A camada plexiforme externa (camada 5) contém sinapses entre os fotorreceptores e os interneurônios da retina, incluindo as células bipolares e as células horizontais, cujos corpos celulares são encontrados na camada nuclear interna (camada 6). Essa camada também contém os corpos celulares de outros interneurônios da retina (as células amácrinas e as interplexiformes) e as células de Müller.

A camada plexiforme interna (camada 7) contém sinapses entre os neurônios da retina da camada nuclear interna, incluindo as células bipolares e amácrinas, e as células ganglionares, cujos corpos celulares se situam na camada de células ganglionares (camada 8). Como já mencionado, as células ganglionares são a eferência da retina; seus axônios transmitem informações visuais ao encéfalo. Esses axônios formam a camada de fibras ópticas (camada 9), passam ao longo da superfície interna da retina evitando a fóvea, e entram no disco óptico, onde deixam o olho como nervo óptico. As partes dos axônios das células ganglionares que estão na camada de fibras ópticas continuam amielínicas, mas se tornam mielinizadas depois de chegarem ao disco óptico. A falta de mielina onde os axônios cruzam a retina ajuda a permitir que a luz atravesse a retina interna com distorção mínima.

A camada mais interna da retina é a membrana limitante interna (camada 10), formada pelos pés terminais das células de Müller.

Estrutura dos Fotorreceptores: Bastonetes e Cones

Cada célula fotorreceptora bastonete ou cone é composta por um corpo celular (na camada 4), um segmento interno e um externo, que se estendem à camada 2, e um conjunto de terminações sinápticas que fazem sinapse na camada 5 com outras células da retina (Fig. 8.3). Os segmentos externos dos cones não são tão longos quanto os dos bastonetes e contêm pilhas de discos de membranas formadas por invaginações da membrana plasmática. Os segmentos externos dos bastonetes são mais longos e contêm pilhas de discos de membranas que flutuam livremente no segmento externo completamente desconectados da membrana plasmática à medida que são formados na base. Ambos os grupos de discos são ricos em moléculas de pigmento visual, mas os bastonetes têm maior densidade de pigmento visual, o que explica em parte a sua maior sensibilidade à luz. Um único fóton pode desencadear uma resposta dos bastonetes, enquanto podem ser necessárias várias centenas de fótons para uma resposta dos cones.

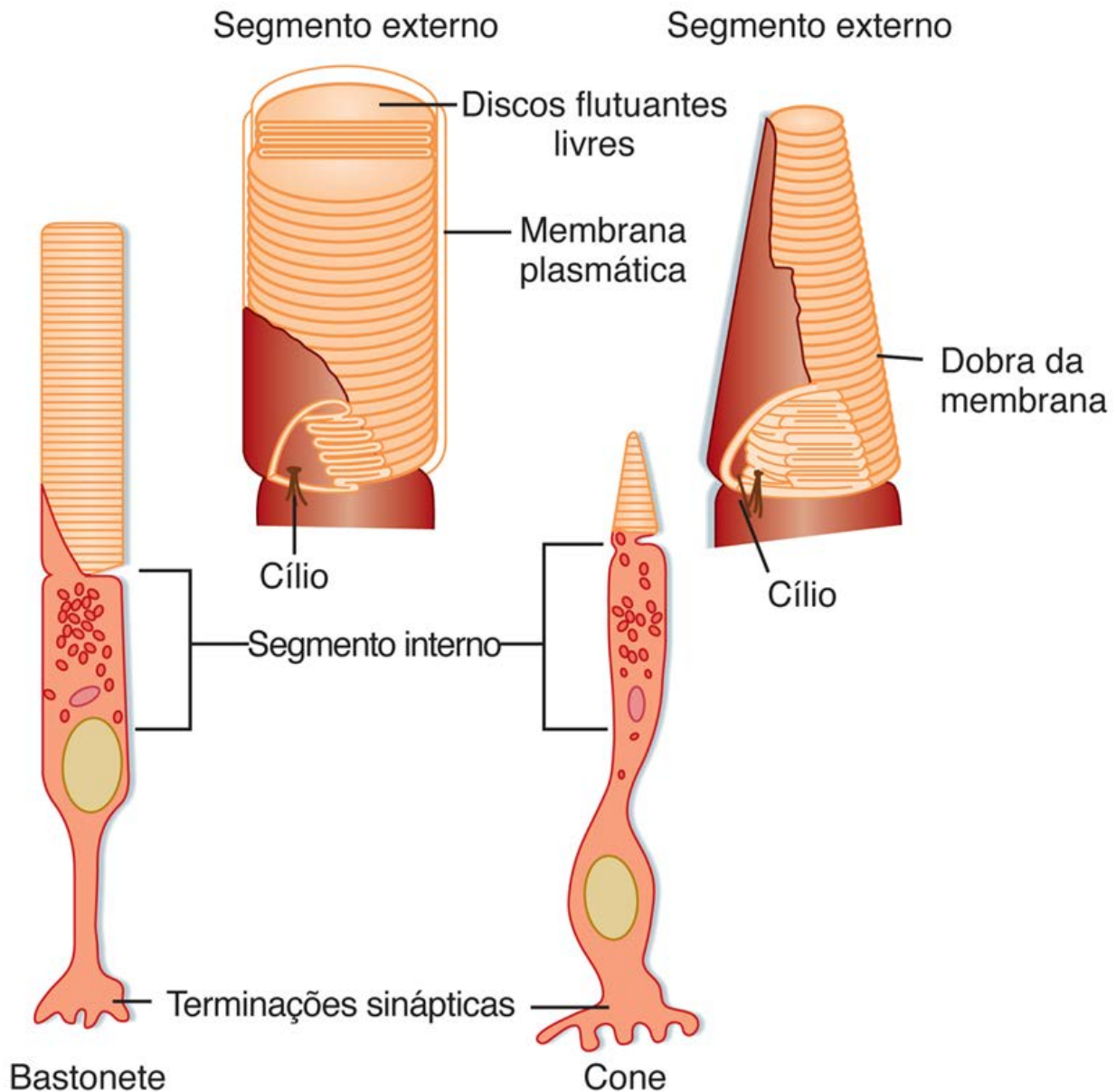


FIG. 8.3 Bastonetes e Cones. Os desenhos na parte inferior mostram as características gerais de um bastonete e de um cone. As inserções mostram os segmentos externos.

Os segmentos externos dos fotorreceptores estão conectados por um cílio modificado aos segmentos internos, que contêm algumas organelas, inclusive numerosas mitocôndrias. Os segmentos internos são os locais onde o pigmento visual é sintetizado antes de ser incorporado às membranas do segmento externo. Nos bastonetes, o pigmento é inserido em novos discos membranosos, que são então deslocados distalmente até que finalmente se descamam no ápice do segmento externo, onde sofrerão fagocitose pelas células do epitélio pigmentar. Esse processo determina a forma de bastonete dos segmentos externos dos bastonetes. Nos cones, o pigmento visual é inserido aleatoriamente nas dobras da membrana do segmento externo, e não ocorre uma descamação comparável à que se vê nos bastonetes.

Variações Regionais na Retina

A mácula lútea é a área de visão central e se caracteriza por discreto espessamento e cor pálida. A espessura é devida à alta concentração de fotorreceptores e interneurônios, que são necessários para a visão de alta resolução. É pálida porque fibras nervosas ópticas e vasos percorrem uma rota em torno dela.

A fóvea, que é uma depressão na mácula lútea, é a região da retina com resolução visual mais alta e, como já foi observado, a luz do ponto de fixação é focalizada na fóvea. (Uma função importante dos movimentos oculares é trazer objetos de interesse à visualização na fóvea.) As camadas da retina na região da fóvea são incomuns porque várias delas parecem ser empurradas de lado para a mácula em torno. Consequentemente, a luz pode chegar aos fotorreceptores da fóvea sem ter de atravessar as camadas internas da retina e, dessa forma, se minimizam a distorção da imagem e a perda luminosa. A fóvea tem cones com segmentos externos incomumente longos e finos, o que permite alta densidade de empacotamento. De fato, a densidade dos cones é máxima na fóvea, o que proporciona alta resolução visual e alta qualidade da imagem (Fig. 8.4).

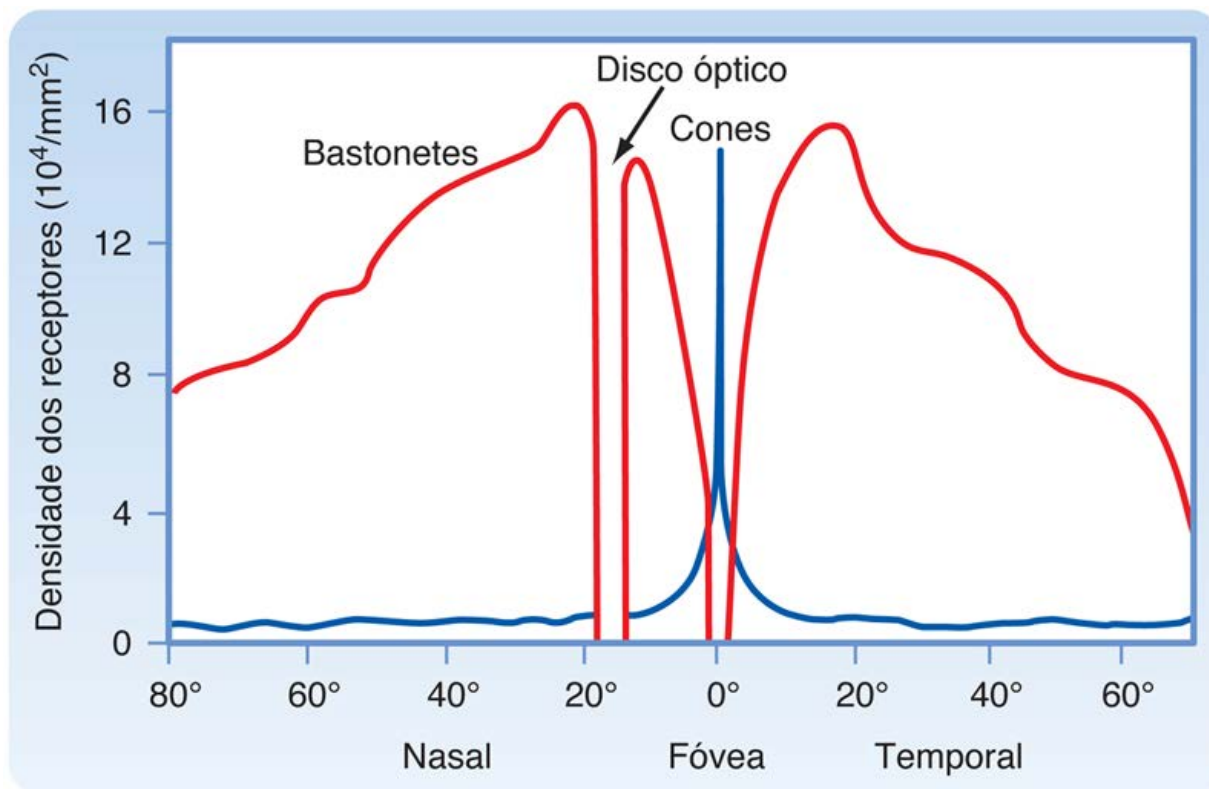


FIG. 8.4 Representação Gráfica da Densidade de Cones e Bastonetes em Função da Excentricidade da Retina a Partir da Fóvea. Observe o pico de densidade dos cones na fóvea, os picos de densidade dos bastonetes aproximadamente aos 20 graus de excentricidade e a ausência de fotorreceptores no disco óptico, onde os axônios das células ganglionares saem para formar o nervo óptico. (Dados de Cornsweet TN. Visual Perception. New York; Academic Press; 1970.)

O disco óptico, onde os axônios das células ganglionares saem da retina, não possui fotorreceptores e, portanto, não possui fotossensibilidade. Desse modo, é o chamado ponto cego na superfície visual da retina (Figs. 8.4 e 8.9). Uma pessoa normalmente não tem consciência do ponto cego porque a parte correspondente do campo visual pode ser vista pelo olho contralateral e por causa do processo psicológico em que imagens visuais incompletas tendem a ser completadas pela percepção.



Na clínica

Como foi mencionado, os axônios das células ganglionares da retina atravessam a retina na camada de fibras ópticas (camada 9) para entrar no nervo óptico no disco óptico. Esses axônios na camada de fibras ópticas rodeiam a mácula e a fóvea, assim como os vasos que irrigam as camadas internas da retina. O disco óptico pode ser visualizado ao exame físico com um oftalmoscópio. O disco óptico normal tem discreta depressão em seu centro. As alterações no aspecto do disco óptico são clinicamente importantes. Por exemplo, a depressão pode ser exagerada pela perda de axônios de células ganglionares (atrofia óptica) ou o disco óptico pode fazer protrusão para o espaço vítreo por causa de edema (papiledema) que resulte de hipertensão intracraniana.

Transdução Visual

Para ser detectada pela retina, a energia luminosa precisa ser absorvida. Esse é o trabalho principalmente de bastonetes e cones (uma pequena classe de células ganglionares também é fotossensível), e é efetuado pelas moléculas de pigmento visual localizadas nos segmentos externos. Para ambos os bastonetes e cones, a molécula de pigmento consiste em um cromóforo, 11-cis retinal, ligado a uma proteína opsina. O pigmento visual encontrado nos segmentos externos dos bastonetes é a rodopsina ou púrpura visual (assim denominada porque tem um aspecto violáceo quando a luz é absorvida). Absorve melhor a luz com comprimento de onda de 500 nm. Três variantes de pigmento visual, resultantes da ligação de diferentes opsinas ao retinal, são encontradas nos cones (na maioria das espécies, cada cone expressa um dos três pigmentos). Os pigmentos dos cones absorvem melhor em 419 nm (S, curto), em 533 nm (M, médio) e 564 nm (L, longo). No entanto, o espectro de absorção desses pigmentos visuais é amplo, de modo que estes se sobrepõem consideravelmente (Fig. 8.5).

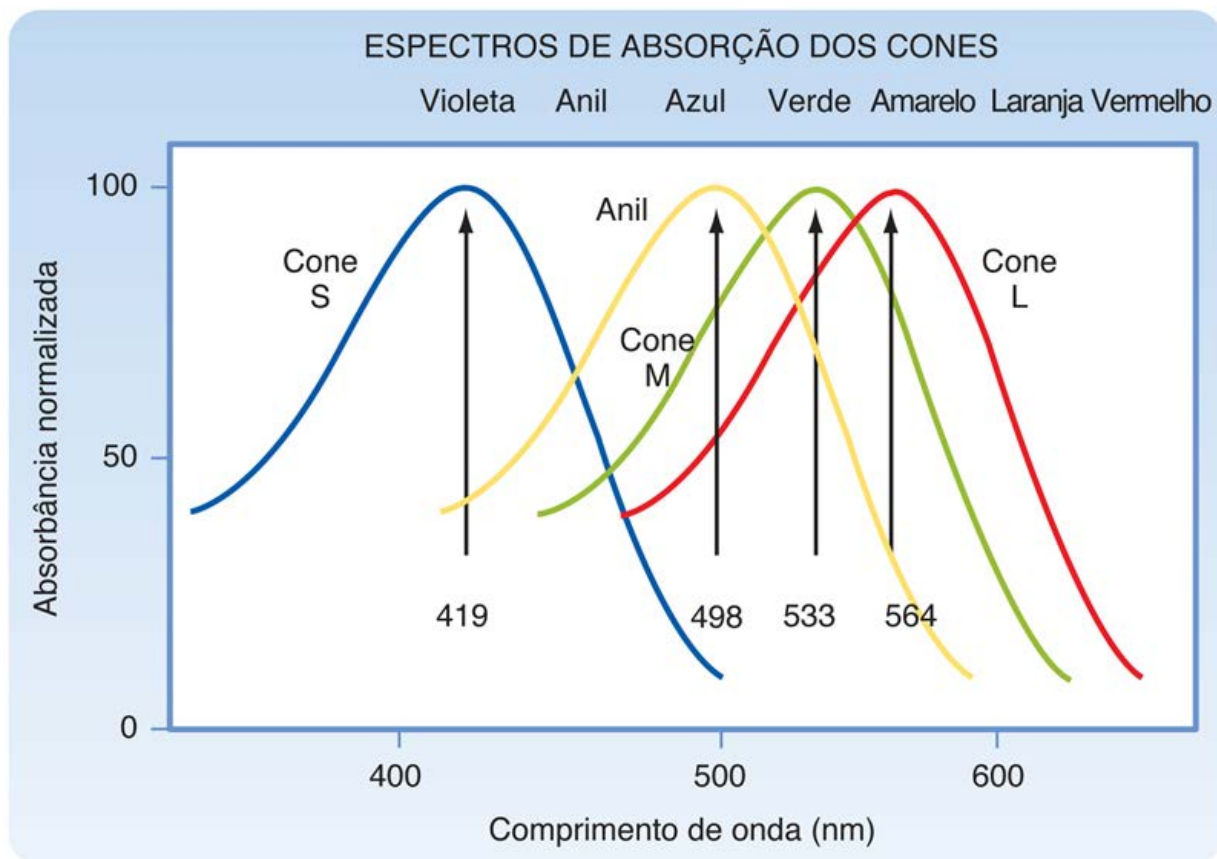


FIG. 8.5 Sensibilidade Espectral dos Três Tipos de Pigmentos dos Cones e do Pigmento dos Bastonetes (Rodopsina) na Retina Humana. Observe que as curvas se sobrepõem e que os chamados cones azuis e vermelhos, na realidade, absorvem de maneira máxima nas faixas violeta e amarela, respectivamente. (Dados de Squire LR et al [eds]. Fundamental Neuroscience, San Diego, CA: Academic Press; 2002.)

Apesar das diferenças de sensibilidade espectral, o processo de transdução é semelhante em bastonetes e cones. A absorção de um fóton por uma molécula de pigmento visual leva à isomerização de 11-cis retinal para todo-trans retinal, à liberação da ligação com a opsina e à conversão do retinal em retinol. Essas alterações desencadeiam uma cascata de segundo mensageiro que leva a uma alteração na atividade elétrica do bastonete ou do cone (discutida adiante nesta seção).

A separação do todo-trans retinal da opsina produz perda de sua capacidade de absorver luz e clareamento (isto é, o pigmento visual perde sua cor). Em bastonetes e cones, a regeneração da molécula de pigmento visual é um processo em várias etapas: o todo-trans retinal é transportado à camada de células pigmentares da retina, onde é reduzido a retinol, isomerizado e esterificado de volta a 11-cis retinal. É então transportado de volta à camada de fotorreceptores, captado pelos segmentos externos e recombinado com opsina para regenerar a molécula de pigmento visual, que pode então novamente absorver luz. Existem evidências de que os cones também usem uma segunda via para regenerar o pigmento visual. Essa via é muito mais rápida e envolve o transporte da molécula de retinal para dentro e para fora das células de Müller (Fig. 8.2), e não nas células epiteliais pigmentares. A importância potencial dessa via mais rápida é discutida na seção “Adaptação Visual”.

Finalmente, o processo de transdução desencadeado pela absorção de fótons faz que o fotorreceptor hiperpolarize. Para compreender inteiramente essa ação e suas consequências, é necessário conhecer o estado basal do fotorreceptor no escuro (antes que absorva o fóton). Na escuridão, os fotorreceptores ficam discretamente despolarizados (≈ -40 mV) em relação à maioria dos neurônios porque os canais de cátions controlados pelo monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) em seus segmentos externos estão abertos (Fig. 8.6A). Esses canais permitem um influxo contínuo de Na^+ e Ca^{2+} . A corrente resultante é conhecida como corrente do escuro, e a despolarização que ela causa leva à liberação tônica do neurotransmissor glutamato nas sinapses do fotorreceptor.

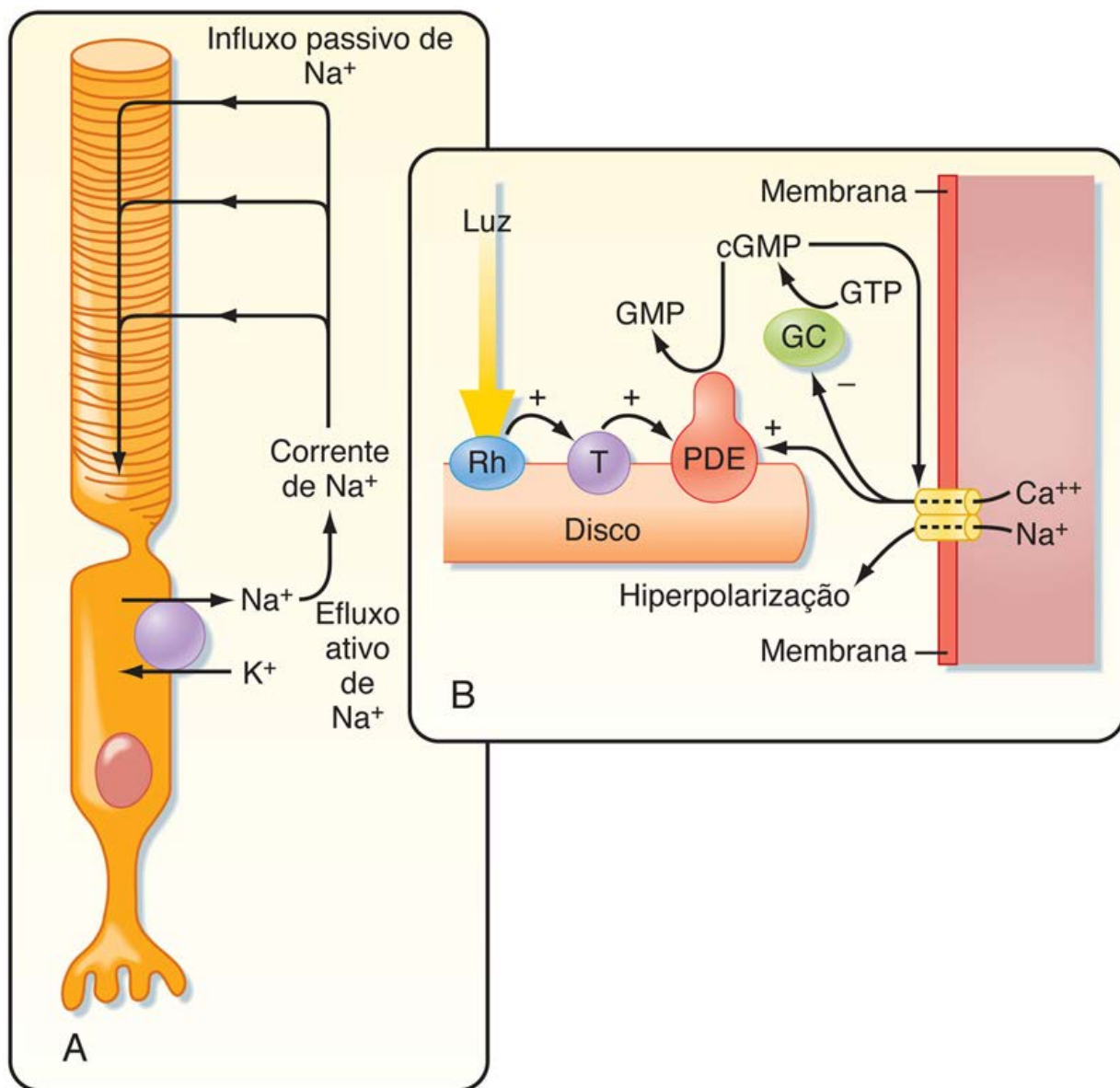


FIG. 8.6 A, Desenho de um bastonete com o fluxo de corrente no escuro. Com a assistência da bomba de Na⁺/K⁺, o bastonete é mantido despolarizado. B, Sequência dos eventos de segundo mensageiro que surgem após a absorção da luz por meio da redução do GMPc. Como o GMPc mantém abertos os canais de Na⁺ no escuro, os resultados da absorção da luz são o fechamento dos canais de Na⁺ e a hiperpolarização do bastonete. GC, guanilato ciclase; GMPc, monofosfato cíclico de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; PDE, fosfodiesterase; Rh, rodopsina; T, transdução.

Quando a luz é absorvida por um bastonete (acontece uma sequência equivalente nos cones), a fotoisomerização da rodopsina ativa uma proteína G chamada transducina (Fig. 8.6B). Essa proteína G, por sua vez, ativa a monofosfato cíclico de guanosina fosfodiesterase, que está associada aos discos contendo rodopsina, hidrolisa o GMPc a 5'-GMP, e reduz a concentração de GMPc no citoplasma dos bastonetes. A redução do GMPc leva ao fechamento dos canais de cátions controlados pelo GMPc, à hiperpolarização da membrana celular dos bastonetes e à redução da liberação de neurotransmissores. Desse modo, o GMPc atua como um "segundo mensageiro" para traduzir a absorção de um fóton pela rodopsina em uma alteração do potencial de membrana.

Em resumo, em todos os fotorreceptores (os cones sofrem um processo análogo ao descrito para a transdução dos bastonetes), a captura da energia luminosa leva a: (1) hiperpolarização do fotorreceptor e (2) redução da liberação de neurotransmissores. Por causa da distância muito curta entre o local da transdução e a sinapse, a modulação da liberação de neurotransmissores é efetuada sem a geração de um potencial de ação.

Adaptação Visual

Adaptação se refere à capacidade da retina de ajustar sua sensibilidade de acordo com a luz ambiente. Essa capacidade permite que a retina opere eficientemente ao longo de uma ampla faixa de condições de iluminação, e ela reflete o rodízio entre o uso dos sistemas de cones e bastonetes para as condições com alta e baixa luminosidade, respectivamente.



Ao nível celular

A rodopsina contém um cromóforo chamado retinal, que é o aldeído do retinol, este conhecido como vitamina A. O retinol é derivado dos carotenoides, como o β -caroteno, o pigmento laranja encontrado nas cenouras. Como outras vitaminas, o retinol não pode ser sintetizado nos humanos; em lugar disso, é derivado de fontes alimentares. Os indivíduos com deficiência grave de vitamina A sofrem de “cegueira noturna”, um quadro em que a visão é defeituosa em situações de baixa luminosidade.

A extraordinária sensibilidade dos bastonetes, que podem sinalizar a captura de um único fóton, é potencializada por um mecanismo de amplificação em que a fotoativação de apenas uma molécula de rodopsina ativa centenas de moléculas de transducina. Além disso, cada molécula de fosfodiesterase hidrolisa milhares de moléculas de GMPc por segundo. Ocorrem eventos semelhantes nos cones, mas a hiperpolarização da membrana ocorre muito mais rapidamente do que nos bastonetes e exige milhares de fótons.

Adaptação à Luz

Como descrito anteriormente, a absorção de um fóton converte o 11-cis retinal em todo-trans retinal, que então se separa da opsin (clareamento). Os pigmentos visuais nos bastonetes e nos cones são clareados em taxa similares; entretanto, a regeneração do pigmento visual ocorre muito mais rapidamente nos cones do que nos bastonetes. Essa diferença se deve, pelo menos em parte, à capacidade dos cones de utilizar uma segunda via para a regeneração do fotopigmento (descrito na seção anterior). Essa regeneração mais rápida do pigmento visual impede os cones de ficarem não responsivos em condições de luz forte. Diferentemente, a lentidão da regeneração das moléculas de rodopsina significa que, em níveis luminosos não muito acima dos encontrados ao anoitecer, essencialmente todas as moléculas de rodopsina estão clareadas. Desse modo, em condições de luz forte, somente o sistema de cones está funcionando e se diz que a retina está adaptada à luz.

Ao entrar em uma sala de cinema escura, uma pessoa pode observar evidências da adaptação à luz (diminuição da sensibilidade à luz associada à redução da quantidade de rodopsina) na incapacidade de enxergar os assentos vazios (ou outras coisas mais). O retorno gradual da capacidade de ver os assentos enquanto a pessoa continua na sala de cinema reflete a lenta regeneração da rodopsina e a recuperação da função do sistema de bastonetes, um processo conhecido como adaptação ao escuro.

Adaptação ao Escuro

Este processo se refere ao aumento gradual da sensibilidade da retina à luz quando as condições são de baixa luminosidade. Os bastonetes se adaptam ao escuro lentamente à medida que seus níveis de rodopsina são restaurados e, na verdade, pode levar mais de 30 minutos para a retina se tornar inteiramente adaptada à escuridão. Por outro lado, os cones se adaptam rapidamente à escuridão, mas seu limiar adaptado é relativamente alto e, portanto, não funcionam quando o nível de luz ambiente é baixo. Desse modo, em 10 minutos dentro de uma sala escura, a visão dos bastonetes é mais sensível do que a dos cones e se torna o principal sistema visual.

Em resumo, no estado adaptado ao escuro, primeiramente a visão dos bastonetes é operante e, desse modo, a acuidade visual é baixa e as cores não são distinguidas (isso é chamado de visão escotópica). No entanto, quando os níveis luminosos são mais altos (quando o filme é projetado) e a função dos cones é retomada (isso é chamado de visão fotópica), a acuidade visual e a visão colorida são restauradas. Existe uma faixa intermediária de níveis luminosos em que bastonetes e cones estão ambos funcionais (visão mesópica).

Visão Colorida

Os pigmentos visuais nos segmentos externos do cone contêm diferentes opsinas. Como resultado dessas diferenças, os três tipos de cones absorvem luz melhor em diferentes comprimentos de onda. Como os pigmentos dos cones têm eficiência máxima aos comprimentos de onda mais próximos ao violeta, verde e amarelo, são denominados pigmentos curto (S, do inglês short), médio (M) e longo (L), respectivamente (Fig. 8.5). As diferenças dos espectros de absorção nos cones são subjacentes à capacidade humana de enxergar cores, em vez de apenas tons de cinza.

De acordo com a teoria tricromática, as diferenças de eficiência de absorção dos pigmentos visuais dos cones supostamente são responsáveis pela visão colorida porque uma mistura adequada das três cores pode produzir qualquer outra cor. No entanto, também precisa existir um mecanismo neural para a análise do brilho da cor, porque a quantidade de luz absorvida por um pigmento visual, bem como a resposta subsequente da célula, depende do comprimento de onda e da intensidade da luz (Fig. 8.5). Dois ou três dos pigmentos dos cones podem absorver um determinado comprimento de onda de luz, mas a quantidade absorvida em cada um difere de acordo com sua eficiência naquele comprimento de onda. Se a intensidade da luz aumentar (ou diminuir), todos absorverão mais (ou menos), mas a proporção de absorção entre eles permanecerá constante. Consequentemente, precisa haver um mecanismo neural para comparar a absorção de luz de diferentes comprimentos de onda pelos diferentes tipos de cones para o sistema visual poder distinguir diferentes cores. São necessários pelo menos dois tipos diferentes de cones para a visão colorida. A existência de três tipos diminui a

ambiguidade para distinguir cores quando todos os três absorvem luz e assegura que pelo menos dois tipos de cones absorverão a maioria dos comprimentos de onda de luz visível.

A teoria do processo oponente se baseia nas observações de que certos pares de cores parecem ativar processos neurais opostos. Verde e vermelho são opostos, assim como amarelo e azul, bem como preto e branco. Por exemplo, se uma área cinza é cercada por um anel verde, a área cinza parece adquirir uma cor avermelhada. Além disso, não existe uma cor vermelho esverdeada ou amarelo azulada. Essas observações são apoiadas pelos achados de que os neurônios ativados por comprimentos de onda verdes são inibidos por comprimentos de onda vermelhos. De modo semelhante, os neurônios excitados por comprimentos de onda azuis podem ser inibidos por comprimentos de onda amarelos. Neurônios com essas características estão presentes na retina e nos níveis mais altos da via visual, e parecem servir para aumentar a capacidade de ver o contraste entre cores opostas.

Circuitos da Retina

A [Figura 8.7](#) mostra um diagrama do circuito básico da retina. Várias características do circuito são dignas de nota. A aferência para a retina é providenciada pela luz que incide nos fotorreceptores. A eferência é conduzida pelos axônios das células ganglionares da retina para o encéfalo. As informações são processadas na retina pelos interneurônios. A via mais direta através da retina é a de um fotorreceptor para uma célula bipolar e depois para uma célula ganglionar ([Fig. 8.7](#)). As vias mais indiretas que conferem processamento de sinal intrarretiniano envolvem fotorreceptores, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares, bem como células horizontais para oferecer interações laterais entre vias adjacentes.

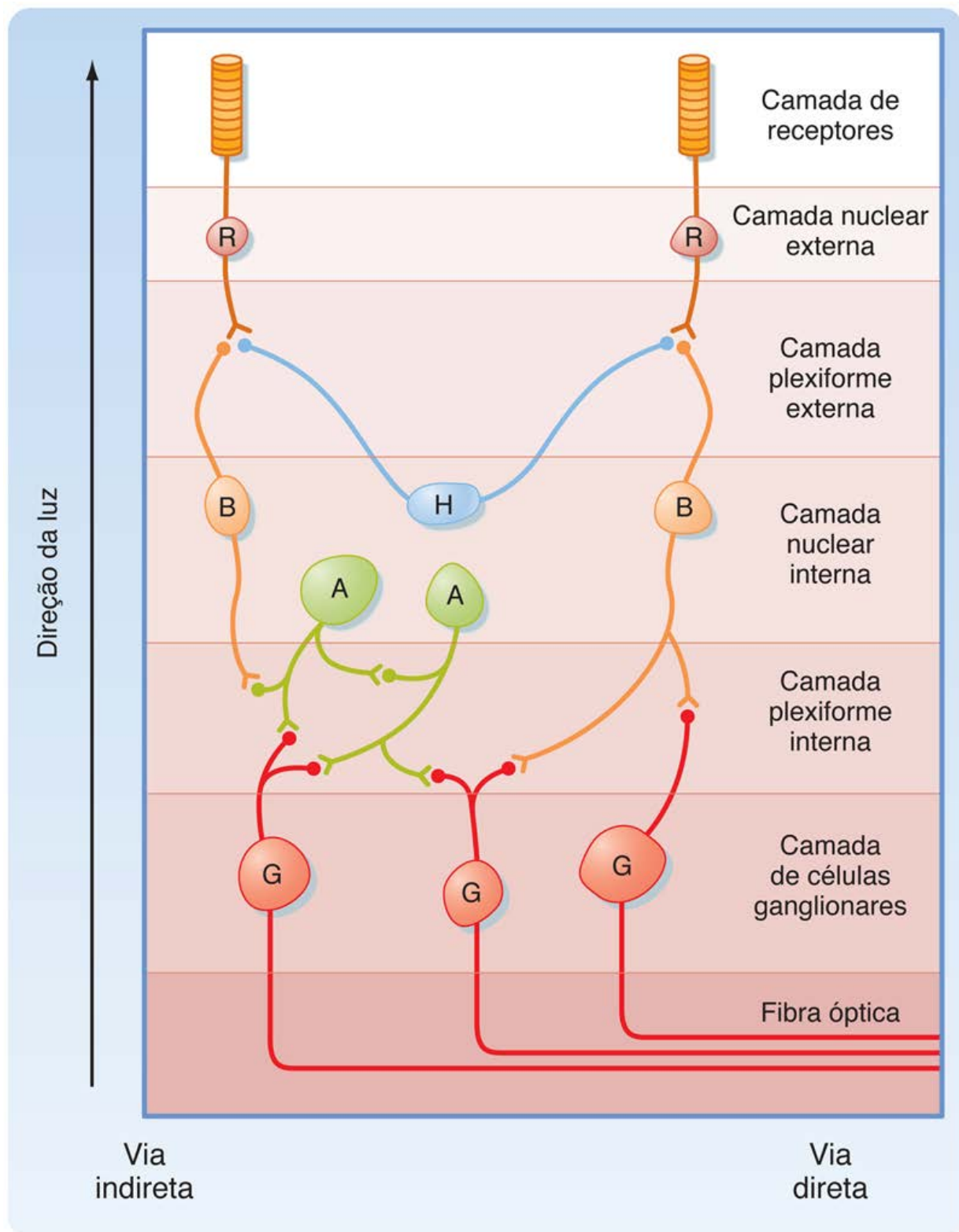


FIG. 8.7 Circuito Básico da Retina. A seta à esquerda indica a direção da luz através da retina. Os fotorreceptores (R) fazem sinapse com os dendritos de células bipolares (B) e células horizontais (H) na camada plexiforme externa. As células horizontais fazem conexões sinápticas recíprocas com as células fotorreceptoras e são eletricamente acopladas a outras células horizontais. As células bipolares fazem sinapse nos dendritos das células ganglionares (G) e nos processos das células amácrinas (A) na camada plexiforme interna. As células amácrinas se conectam com células ganglionares e outras células amácrinas.



Na clínica

As observações sobre a cegueira para cores são compatíveis com a teoria tricromática. Na cegueira para cores, um defeito genético (recessivo ligado ao sexo), um ou mais mecanismos dos cones se perdem. As pessoas com visão normal para cores são tricromatas porque têm três mecanismos de cones. Os indivíduos que não possuem um dos mecanismos de cones são chamados de dicromatas. Quando o mecanismo de cone L, de comprimento de onda longo, está ausente, o

quadro resultante é chamado de protanopia; a ausência do sistema M, de comprimento de onda médio, causa deuteranopia; e a ausência do sistema S, de comprimento de onda curto, causa tritanopia. Os monocromatas não possuem dois ou mais mecanismos de cones.

Contrastes nas Funções das Vias dos Bastonetes e dos Cones

As vias dos bastonetes e dos cones têm várias diferenças funcionais importantes em seus mecanismos de fototransdução e em seus circuitos na retina. Como já foi descrito, os bastonetes têm mais pigmento visual e melhor sistema de amplificação de sinal do que os cones, e existem muitos mais bastonetes do que cones. Desse modo, os bastonetes funcionam melhor sob luz fraca (visão escotópica), e a perda da função dos bastonetes resulta em cegueira noturna. Além disso, todos os bastonetes contêm o mesmo pigmento visual, de modo que não sinalizam diferenças de cor. Acrescente-se que muitos bastonetes convergem para células bipolares individuais, e os resultados são campos receptivos muito grandes e baixa resolução espacial. Finalmente, sob luz forte, a maior parte da rodopsina é clareada, de modo que os bastonetes já não funcionam sob condições fotópicas.

Os cones têm um limiar mais alto à luz e, assim sendo, não são ativados na luz fraca depois da adaptação ao escuro. No entanto, operam muito bem à luz do dia. Proporcionam visão com alta resolução porque somente alguns cones convergem em células bipolares individuais nas vias dos cones. Além disso, não ocorre convergência na fóvea, onde os cones fazem conexões um para um com as células bipolares. Em decorrência da redução da convergência, as vias dos cones têm campos receptivos muito pequenos e podem diferenciar estímulos que se originam de fontes muito próximas entre si. Os cones também respondem a estímulos sequenciais com boa resolução temporal. Finalmente, os cones têm três pigmentos visuais diferentes e, portanto, proporcionam visão colorida. A perda da função dos cones resulta em cegueira funcional; a visão dos bastonetes não é suficiente para as exigências visuais normais.

Interações Sinápticas e Organização do Campo Receptivo

O campo receptivo de um fotorreceptor individual é circular. A luz no campo receptivo hiperpolariza a célula do fotorreceptor e a faz liberar menos neurotransmissores. Os campos receptivos dos fotorreceptores e dos interneurônios da retina determinam os campos receptivos das células ganglionares da retina em que sua atividade converge. As características dos campos receptivos das células ganglionares da retina constituem uma etapa importante no processamento das informações visuais porque todas as informações sobre eventos visuais transmitidos ao encéfalo estão contidas na atividade das células ganglionares.

A célula bipolar, que recebe aferência de um fotorreceptor, pode ter qualquer um dos dois tipos de campos receptivos, como mostra a [Figura 8.8](#). Ambos são descritos como tendo uma organização centro-periferia na qual a luz que incide na região central do campo receptivo excita ou inibe a célula, enquanto a luz que incide na região periférica tem o efeito inverso. O campo receptivo com uma região excitatória localizada centralmente cercada por um anel inibitório é chamado de campo receptivo centro ON (ligado) ou periferia OFF (desligado) ([Fig. 8.8A](#)). As células bipolares com tal campo receptivo são descritas como células bipolares ON (ligadas). O outro tipo de campo receptivo tem uma disposição centro OFF ou periferia ON, o que caracteriza as células bipolares OFF (desligadas) ([Fig. 8.8F](#)).

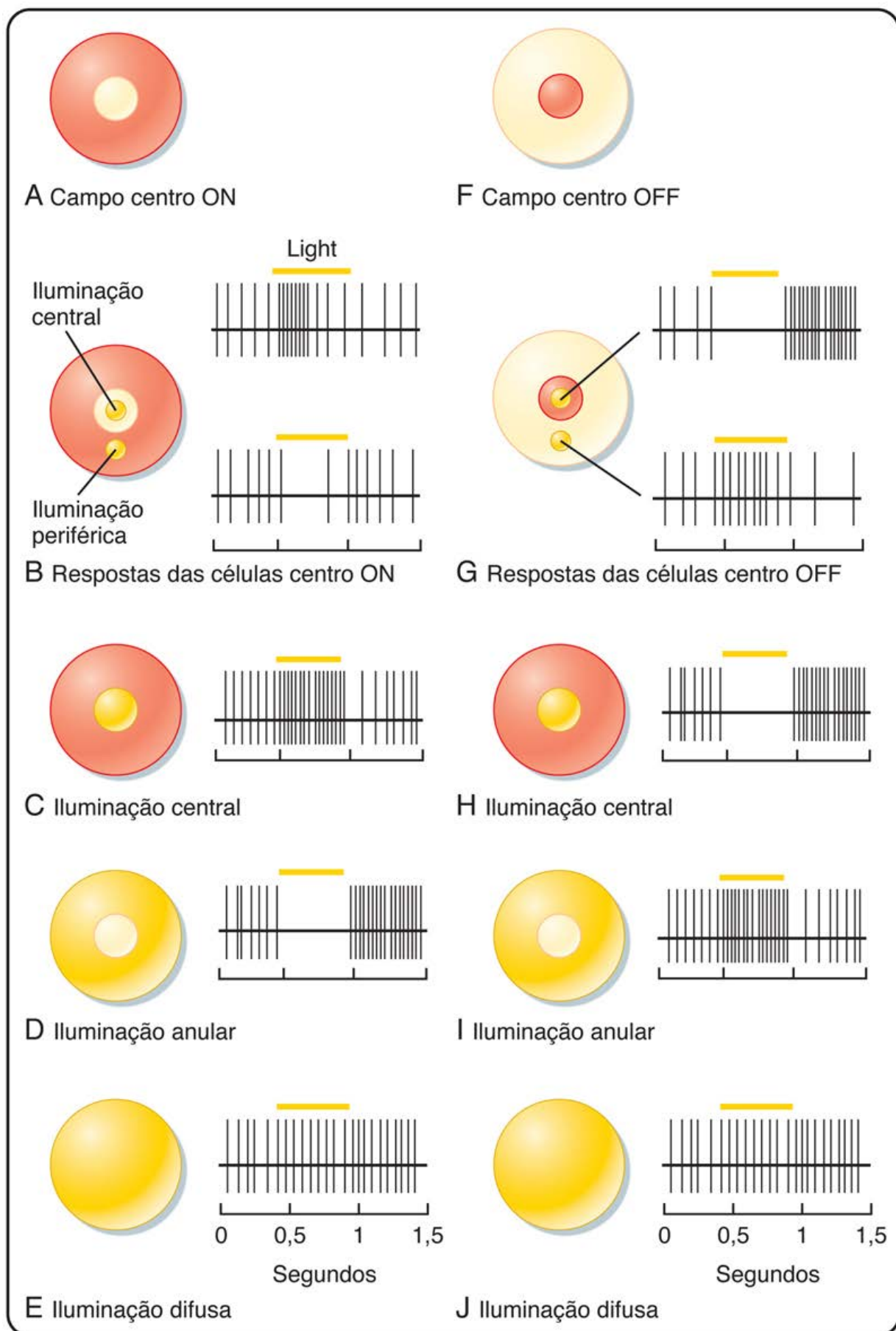


FIG. 8.8 Campos receptivos das células bipolares centro ON (A) e centro OFF (F) e, abaixo deles, os campos receptivos das células ganglionares B a E e G a J, aos quais estão conectadas. As respostas das células ganglionares à luz central (registros superiores) e à luz periférica (registros inferiores) são mostradas em B e G. Também são mostradas as respostas à iluminação central (C e H), periférica (D e G) e difusa no campo todo (E e J) em seus campos receptivos. As células ganglionares e as células bipolares centro ON e centro OFF que fornecem aferentes para essas células ganglionares têm campos receptivos semelhantes; mas, enquanto as células ganglionares aumentam ou diminuem sua frequência de disparos, as células bipolares despolarizam ou hiperpolarizam sem gerar potenciais de ação. (Redesenhada de Squire LR et al [eds]. Fundamental Neuroscience, San Diego, CA: Academic Press; 2002.)

A resposta no centro de um campo receptivo de uma célula bipolar se deve apenas aos fotorreceptores que fazem sinapse diretamente com a célula bipolar. As células fotorreceptoras respondem à luz com hiperpolarização e uma diminuição na liberação de glutamato, e respondem à remoção da luz com despolarização e aumento da liberação de glutamato. Isso implica que a diferença das respostas no centro das células bipolares ON e OFF reside em sua resposta ao glutamato. De fato, as células bipolares centro OFF têm receptores ionotrópicos de glutamato, que são canais que se abrem em resposta ao glutamato, e, desse modo, são excitadas pela remoção dos estímulos luminosos do centro de seu campo receptivo. Diferentemente, as células bipolares centro ON têm receptores metabotrópicos de glutamato, que fecham seus canais em resposta ao glutamato. São despolarizadas pela luz no centro do seu campo receptivo porque a redução da liberação de glutamato pelos fotorreceptores resulta em mais canais metabotrópicos abertos. Desse modo, as células bipolares centro ON são excitadas pela estimulação luminosa do centro de seus campos receptivos.

A resposta antagonista das células bipolares a um estímulo luminoso aplicado na periferia se deve aos fotorreceptores da periferia que fazem sinapse com interneurônios (células horizontais) diretamente conectados com essas células bipolares. Esses fotorreceptores (que também se conectam diretamente com suas próprias células bipolares) fazem sinapse com células horizontais que participam de complexas sinapses triádicas com muitos fotorreceptores e células bipolares. A via através das células horizontais resulta em uma resposta de sinal oposta à produzida diretamente pelos fotorreceptores que medeiam a resposta no centro. A razão para isso é que as células horizontais são despolarizadas pelo glutamato liberado dos fotorreceptores e, assim sendo, como as células bipolares OFF, são hiperpolarizadas na luz. Além disso, como são eletricamente acopladas entre si por junções comunicantes, têm campos receptivos muito grandes. A escuridão na periferia do campo receptivo de uma célula bipolar (como um anel que não afeta os fotorreceptores aos quais está diretamente conectada) despolariza os fotorreceptores e as células horizontais periféricas. As células horizontais despolarizadas liberam ácido gama-aminobutírico (GABA) nas terminações centrais (e periféricas) dos fotorreceptores. Desse modo, quando a escuridão periférica cerca a iluminação central, há aumento da excitação das células bipolares centro ON. Existe um efeito complementar nas células bipolares centro OFF quando um anel de luz forte circunda uma área escura central (Fig. 8.8).

As células bipolares podem não responder às áreas grandes ou difusas de iluminação, que atingem tanto os receptores responsáveis pela resposta central como também os responsáveis pela resposta da periferia por causa de suas ações antagonistas. Desse modo, as células bipolares podem não sinalizar alterações na intensidade da luz que incide em uma grande área da retina. Por outro lado, um pequeno ponto de luz que se mova através do campo receptivo pode alterar sequencial e dramaticamente a atividade da célula bipolar à medida que a luz atravessa o campo receptivo periférico em direção ao centro e depois de volta à periferia. Isso demonstra que as células bipolares respondem melhor ao contraste local de estímulos e funcionam como detectores de contraste.

As células amácrinas recebem aferência de diferentes combinações de células bipolares centro ON e centro OFF. Desse modo, seus campos receptivos são misturas de regiões centro ON e centro OFF. Existem muitos tipos diferentes de células amácrinas e elas podem usar pelo menos oito neurotransmissores diferentes. Consequentemente, as contribuições das células amácrinas para o processamento visual são complexas.

As células ganglionares podem receber aferência dominante de células bipolares, aferência dominante de células amácrinas ou aferência mista de células amácrinas e bipolares. Quando a aferência de células amácrinas domina, os campos receptivos das células ganglionares tendem a ser mais difusos e são excitatórios ou inibitórios. A maioria das células ganglionares, entretanto, é dominada por aferência de células bipolares e tem uma organização centro-periferia semelhante à das células bipolares que se conectam com elas (Fig. 8.8).

As distâncias entre os componentes da retina são curtas. Por isso, a modulação da liberação de transmissores por alterações no potencial transmembrana e os resultantes potenciais pós-sinápticos são suficientes para a maior parte da atividade nos circuitos da retina e não são necessários potenciais de ação, exceto para as células ganglionares e algumas células amácrinas, que geram potenciais de ação. Não está claro por que as células amácrinas têm potenciais de ação, mas as células ganglionares precisam gerá-los para transmitir informações pela distância relativamente longa da retina ao encéfalo.

Células P, M e W

Os experimentos têm mostrado que, nos primatas, as células ganglionares da retina podem ser subdivididas em três tipos gerais, as chamadas células P, células M e células W. As células P e M são grupos razoavelmente homogêneos, enquanto as células W são heterogêneas. As células P são assim denominadas porque se projetam para as camadas parvocelulares do NGL do tálamo, enquanto as células M se projetam para as camadas magnocelulares do NGL. As células P e M têm campos receptivos centro-periferia; por isso, são supostamente controladas pelas células bipolares. As células W têm grandes campos receptivos difusos e axônios de condução lenta. Provavelmente, são influenciadas principalmente através de vias de células amácrinas, porém sabe-se menos sobre elas do que sobre as células M e P.

Várias das diferenças fisiológicas entre esses tipos celulares correspondem a diferenças morfológicas (Tabela 8.1). Por exemplo, as células P têm pequenos campos receptivos (o que corresponde a árvores dendríticas menores) e axônios com condução mais lenta do que as células M. Além disso, as células P mostram uma resposta linear em seu campo receptivo, isto é, respondem com uma forte e contínua descarga de potenciais de ação em resposta à luz mantida, mas não sinalizam mudanças no padrão de iluminação contanto que o nível global de iluminação seja constante. Desse modo, um objeto pequeno que entre no campo receptivo central da célula P alterará as descargas da célula, mas o movimento contínuo do objeto no campo não será sinalizado. As células P respondem diferentemente aos vários comprimentos de onda de luz. Como existem cones S, M e L, são possíveis muitas combinações de cores; mas, de fato, as células P mostram respostas

opostas somente ao vermelho e ao verde ou apenas ao azul e ao amarelo (uma combinação de vermelho e verde). Esses mecanismos podem reduzir muito a ambiguidade da detecção de cores causada pela sobreposição na sensibilidade dos cones às cores e pode oferecer um substrato para as observações da teoria do processo oponente.

Tabela 8.1

Propriedades das Células Ganglionares da Retina

Propriedades	Células P	Células M	Células W
Corpo celular e axônio	Tamanho médio	Grandes	Pequenos
Árvore dendrítica	Restrita	Extensa	Extensa
Campo receptivo			
Tamanho	Pequeno	Médio	Grande
Organização	Centro-periferia	Centro-periferia	Difusa
			Pouco responsivas
Adaptação	Tônica	Fásica	
Linearidade	Linear	Não linear	
Comprimento de onda	Sensível	Insensível	Insensível
Luminância	Insensível	Sensível	Sensível

As células M, por outro lado, respondem com descargas fásicas de potenciais de ação à redistribuição da luz, como seria causado pelo movimento de um objeto em seus grandes campos receptivos. As células M não são sensíveis às diferenças de comprimentos de onda, mas são mais sensíveis à luminância do que as células P.

Desse modo, a eferência da retina consiste primariamente em axônios de células ganglionares de atividade: (1) tônica e linear, proveniente de células P com pequenos campos receptivos que transmitem informações sobre cor, forma e detalhes finos; e (2) fásico e não linear, proveniente de células M com campos receptivos maiores que transmitem informações sobre luminância e movimento. Ambas existem nas variedades centro ON e centro OFF (Fig. 8.8).

A Via Visual

As células ganglionares transmitem informações ao encéfalo por meio do nervo óptico, do quiasma óptico e do trato óptico. A Figura 8.9 mostra as relações entre um alvo visual, as imagens da retina nos dois olhos e as projeções das células ganglionares da retina aos dois hemisférios do encéfalo. Os olhos e os nervos ópticos, o quiasma e o trato são mostrados como seriam vistos de cima.

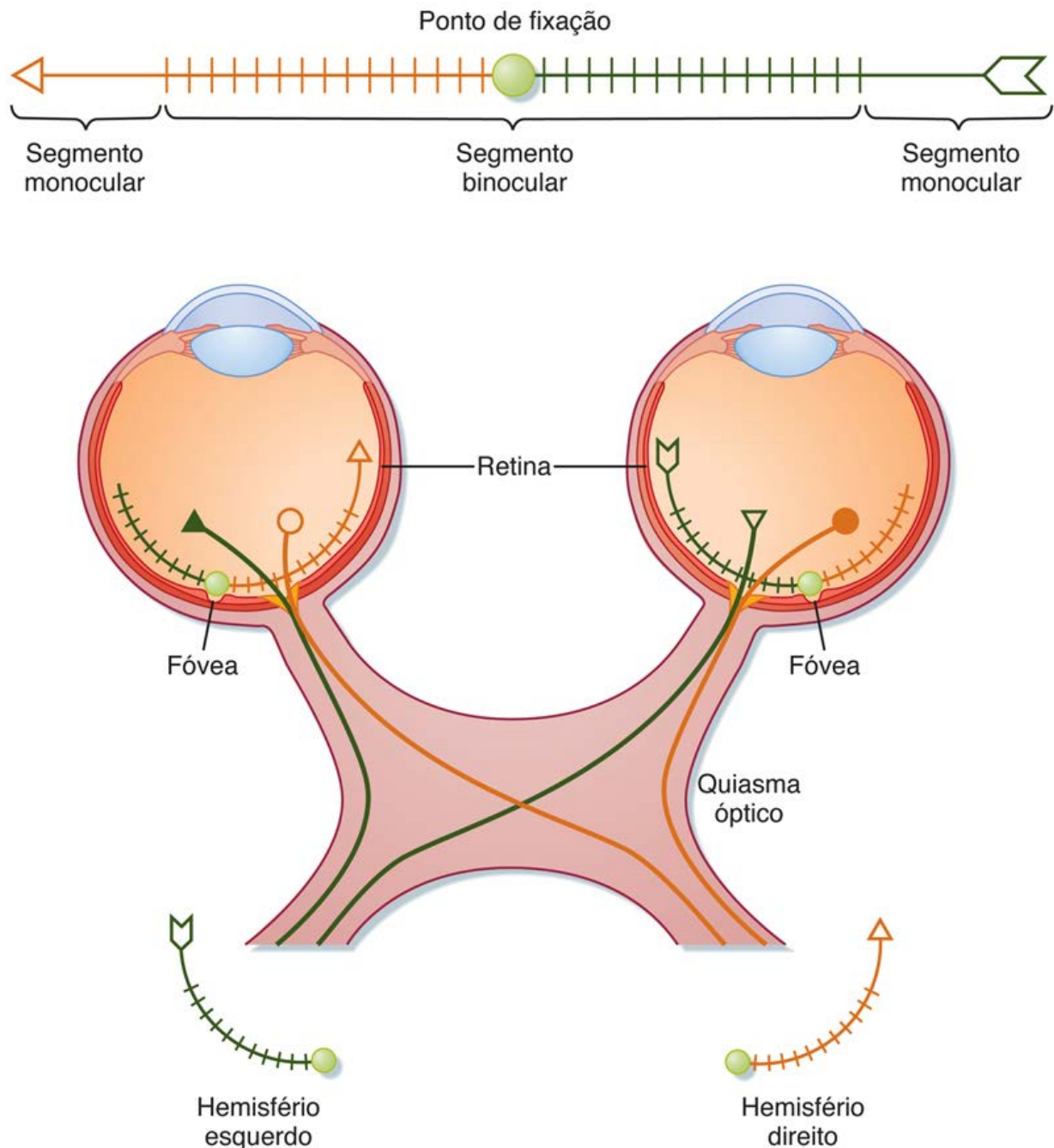


FIG. 8.9 Relações entre um alvo visual (seta longa, em cima), imagens nas retinas dos dois olhos (meio) e a projeção das células ganglionares que transmitem informações visuais sobre essas imagens (embaixo). A imagem-alvo é tão grande que se estende aos segmentos monoculares dos olhos, onde um lado dela é visto somente pelo olho ipsilateral. Observe como os axônios são separados no quiasma para que todas as informações sobre o campo visual esquerdo de ambos os olhos sejam transmitidas ao lado direito do encéfalo e todas as informações sobre o campo visual direito sejam transmitidas ao lado esquerdo.

O alvo visual, indicado por uma seta, está nos campos visuais de ambos os olhos (Fig. 8.9) e, neste caso, é tão longo que se estende aos segmentos monoculares de cada retina (isto é, uma extremidade do alvo pode ser vista somente por um olho; e a outra extremidade, somente pelo outro olho). O círculo sombreado no centro do alvo representa o ponto de fixação. A imagem do alvo nas retinas é invertida pelo sistema do cristalino. A metade esquerda do alvo visual tem sua imagem na retina nasal do olho esquerdo e na retina temporal do olho direito. Desse modo, o campo visual esquerdo é visto pela retina nasal esquerda e pela retina temporal direita. De modo semelhante, a metade direita do alvo visual tem sua imagem vista pela retina temporal esquerda e a retina nasal direita. O sistema do cristalino também causa uma inversão no eixo vertical, formando-se a imagem do campo visual superior na retina inferior e vice-versa.

Os axônios das células ganglionares da retina podem ou não se cruzar no quiasma óptico, dependendo da localização da célula ganglionar na retina (Fig. 8.9). Os axônios da parte temporal de cada retina atravessam o nervo óptico, a parte lateral do quiasma óptico e o trato óptico ipsilateral, terminando ipsilateralmente no encéfalo. Os axônios da parte nasal de cada retina atravessam o nervo óptico, cruzam para o lado oposto no quiasma óptico e então atravessam o trato óptico contralateral, terminando na parte contralateral do encéfalo. Em decorrência dessa disposição, os objetos no campo visual esquerdo são representados no lado direito do encéfalo, e aqueles no campo visual direito são representados no lado esquerdo do encéfalo.

Núcleo Geniculado Lateral

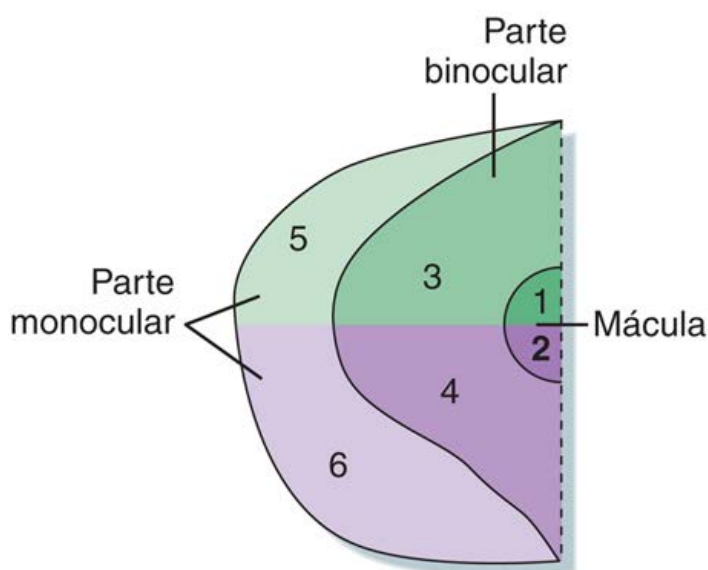
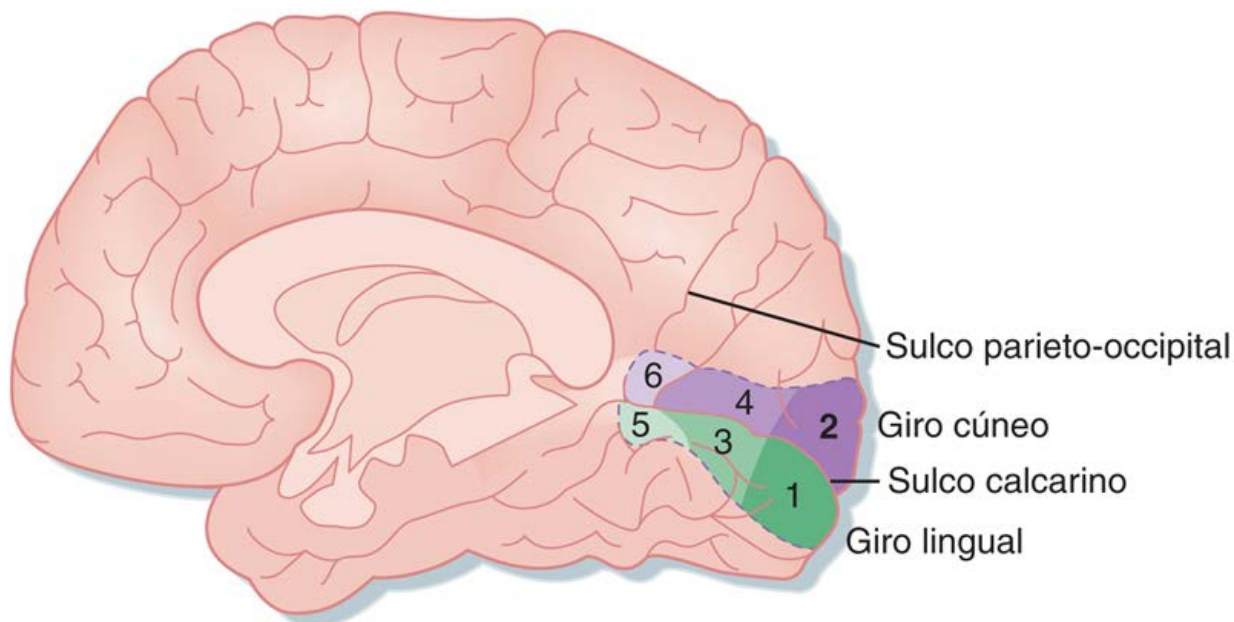
Os axônios das células ganglionares da retina podem fazer sinapse em várias partes do encéfalo, mas o alvo principal para a visão é o núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo. Existe uma projeção ponto a ponto da retina para o NGL, formando, assim, um mapa retinotópico. As células que representam uma localização particular na retina são alinhadas ao longo de linhas de projeção que podem ser traçadas através das camadas do NGL.

A projeção de cada olho é distribuída a três das camadas do NGL — uma das camadas magnocelulares (camadas 1 e 2 recebem aferência de células M) e duas das camadas parvocelulares (camadas 3 a 6 recebem aferência de células P). As células ganglionares W projetam-se para grupos de células entre as principais camadas, as zonas intralaminares. Desse modo, as propriedades dos neurônios do NGL são muito semelhantes às das células ganglionares da retina. Por exemplo, os neurônios do NGL podem ser classificados como células P ou M e eles têm campos receptivos centro ON ou centro OFF.

O NGL também recebe aferência das áreas visuais do córtex cerebral, do núcleo reticular do tálamo e de vários núcleos da formação reticular do tronco encefálico. A atividade dos neurônios de projeção do NGL é inibida por interneurônios tanto no NGL e como no núcleo reticular do tálamo. Essas células usam GABA como um neurotransmissor inibitório. Além disso, a atividade dos neurônios do NGL é influenciada por vias corticofugais e por neurônios do tronco encefálico que transmitem sinais por meio de neurotransmissores monoaminérgicos. Esses sistemas de controle filtram as informações visuais e podem ser importantes para a atenção seletiva.

Córtex Estriado

O NGL se projeta para o córtex visual primário ou córtex estriado por meio das radiações visuais. As fibras das radiações visuais que conduzem informações derivadas da metade inferior das hemirretinas apropriadas (e, portanto, do campo visual superior contralateral) projetam-se para o giro lingual, que se situa na superfície medial do lobo occipital imediatamente abaixo do sulco calcarino. Os axônios da radiação visual que representam o campo visual inferior contralateral se projetam para o giro cúneo, que se situa imediatamente acima do sulco calcarino. Em conjunto, as porções desses dois giros que revestem e limitam o sulco calcarino constituem o córtex visual primário (ou área de Brodmann 17; [Fig. 8.10](#)).



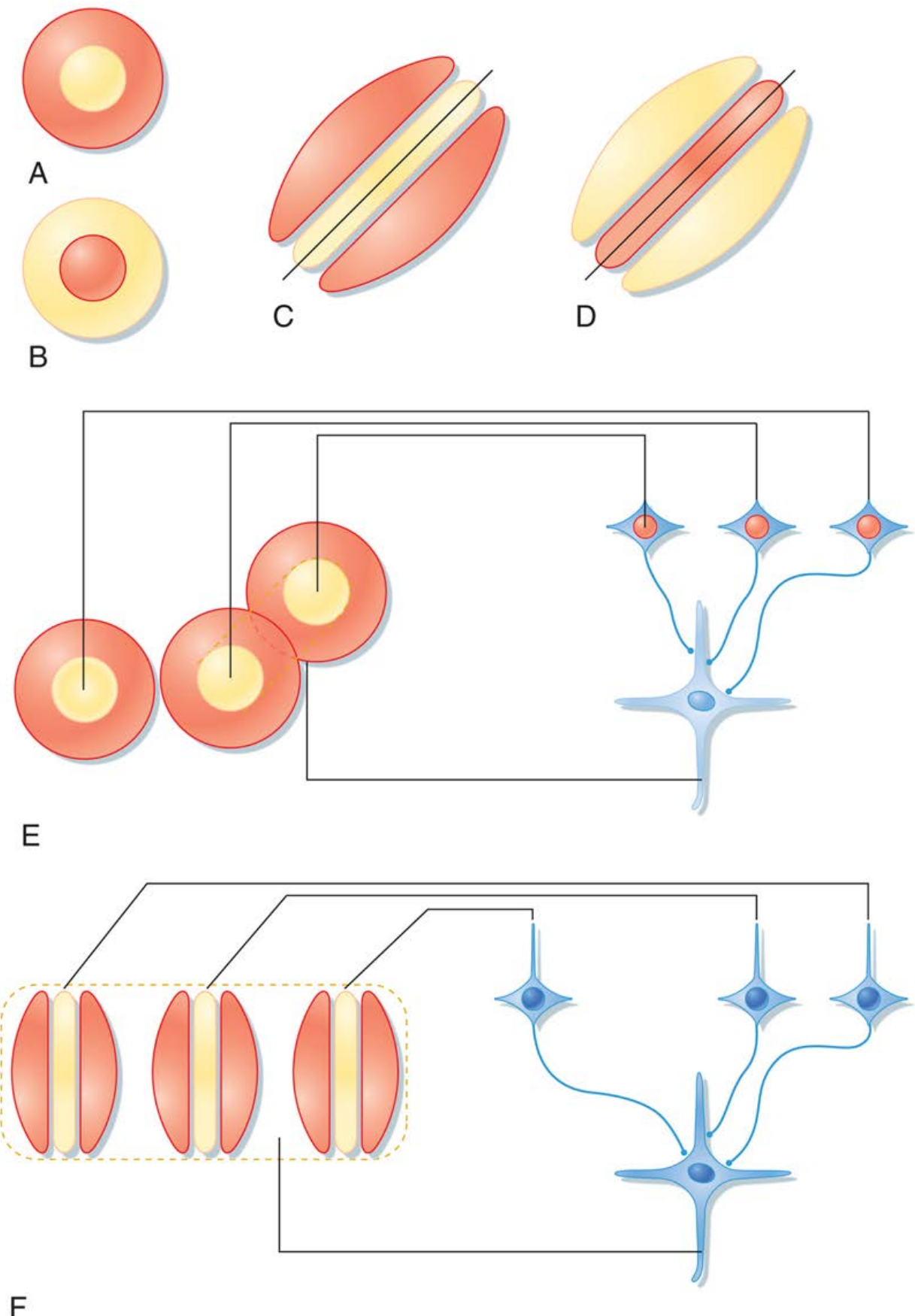
Campo visual esquerdo

FIG. 8.10 O campo visual esquerdo é retransmitido (pelo NGL e a radiação óptica) ao córtex visual primário do hemisfério direito como mapa retinotópico ponto a ponto. A representação de cada parte do espaço visual é proporcional ao número de axônios aferentes com campos receptivos naquela parte do espaço. Como resultado, a área de representação macular (perto do polo occipital) é maior do que a área para o restante dos campos binocular e monocular. Observe que a metade inferior do campo é representada no giro cúneo acima do sulco calcarino, e a metade superior do campo, no giro lingual abaixo do sulco. (Redesenhada de Purves D, et al [eds]. Neuroscience. 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2004.)



Na clínica

A interrupção da via visual em qualquer nível causa um defeito na parte apropriada do campo visual (Fig. 8.9). Por exemplo, uma lesão minúscula na retina resultaria em uma mancha cega (escotoma) naquele olho, enquanto uma lesão semelhante no córtex estriado produziria correspondentes escotomas em ambos os olhos. A interrupção do nervo óptico em um lado produz cegueira naquele olho. A lesão das fibras do nervo óptico no ponto em que se cruzam no quiasma óptico resulta na perda visual em ambos os campos visuais temporais; esse quadro é conhecido como hemianopsia bitemporal e ocorre porque as fibras que se cruzam se originam das células ganglionares das metades nasais de cada retina. Uma lesão do trato óptico inteiro, do NGL, da radiação visual ou do córtex visual em um lado causa hemianopsia homônima, que é a perda de visão no campo visual contralateral inteiro. Lesões parciais resultam em defeitos parciais no campo visual. Por exemplo, uma lesão no giro lingual causa uma quadrantanopsia homônima superior, que, nesse caso, é uma perda de visão no campo visual superior contralateral.



F

FIG. 8.12 Os Campos Receptivos Simples e Complexo no Córtex Visual Podem Ser Gerados de Várias Aferências com Campos Concêntricos. A e B representam as aferências centro ON e centro OFF, respectivamente, da retina. Se três células centro ON (A) com campos receptivos adjacentes convergissem para um neurônio cortical (E), este neurônio, uma célula simples, responderia melhor a um estímulo em barra alongada em localização e orientação específicas (C). Para três aferências centro OFF (B), o campo receptivo resultante é mostrado em D. A convergência de várias células simples a outro neurônio cortical (F) resultaria em uma célula complexa que responde melhor a um estímulo em barra com uma orientação vertical que pode ser colocada em qualquer parte em seu campo receptivo. (Redesenhada de Squire LR et al [eds]. *Fundamental Neuroscience*, San Diego, CA: Academic Press; 2002.)

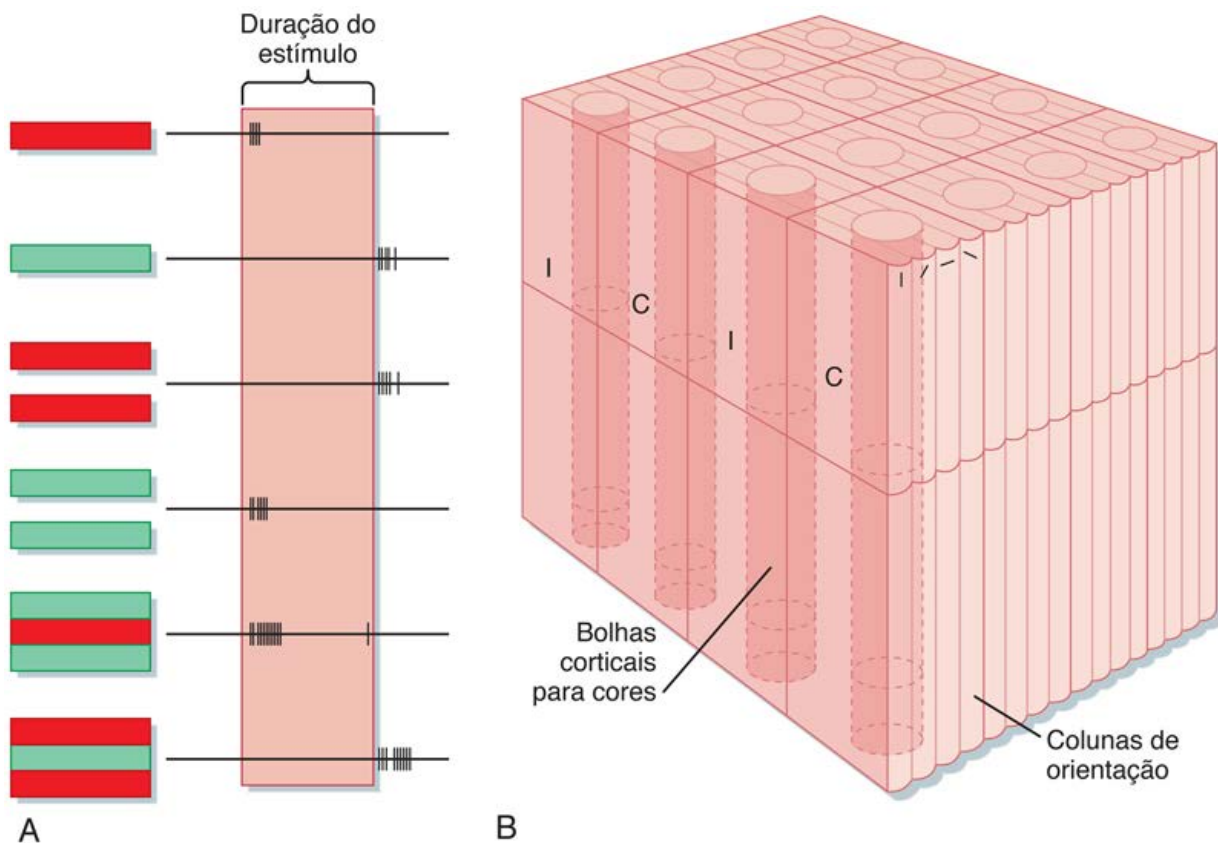


FIG. 8.13 A, O campo receptivo e as respostas de um neurônio duplo oponente (R^+G^-/R^-G^+) em uma bolha do córtex estriado ao responder a várias combinações de barras vermelhas e verdes. A melhor resposta ON é a uma barra vermelha flanqueada por duas barras verdes. B, Diagrama da disposição colunar do córtex visual. As colunas de dominância ocular são indicadas por I (para ipsilateral) e C (para contralateral). As colunas de orientação são indicadas pelas colunas menores marcadas com barras curtas em ângulos variáveis. As bolhas corticais contêm neurônios como os de A e têm campos receptivos oponentes espectrais.

Como já foi discutido, a visão colorida pode depender da presença na retina de três tipos diferentes de cones, bem como de neurônios na via visual que mostrem oposição espectral. As células ganglionares da retina, os neurônios do NGL e algumas células P exibem propriedades espectrais oponentes. Os neurônios oponentes espectrais no córtex estriado são encontrados nas bolhas corticais, e estas mostram dupla oponência, na qual as partes do centro e da periferia respondem de maneira antagônica a duas cores. A [Figura 8.13A](#) mostra uma dessas células, cujo centro responde ao vermelho, mas não ao verde (R^+G^-), e cuja parte periférica reponde ao verde, mas não ao vermelho (R^-G^+). As relações entre a dominância ocular e as colunas de dominância ocular e as bolhas corticais de cores são mostradas na [Figura 8.13B](#).

Córtex Visual Extraestriado

Em estudos de animais, identificaram-se pelo menos 25 áreas visuais diferentes no córtex cerebral além do córtex estriado (área de Brodmann 17 ou V1). As áreas extraestriadas incluem várias vias paralelas de processamento visual. A via P se origina em células P e serve ao reconhecimento da forma e da cor. As estruturas na via P incluem as camadas 3 a 6 do NGL, a camada 4C β do córtex estriado, a V4 (área de Brodmann 19) e várias áreas na região inferotemporal ([Fig. 8.14](#)). O processamento da forma inclui o reconhecimento de padrões visuais complexos, como as faces. A informação sobre cores é processada em separado da sobre forma. A via M se origina em células M e serve à detecção de movimento e controle do movimento ocular. As estruturas corticais na via M incluem as camadas 4B e 4C α do córtex estriado e as áreas TM (temporal medial) e TMS (temporal medial superior) na face lateral do lobo temporal, bem como a área de Brodmann 7a do lobo parietal ([Fig. 8.14](#)).

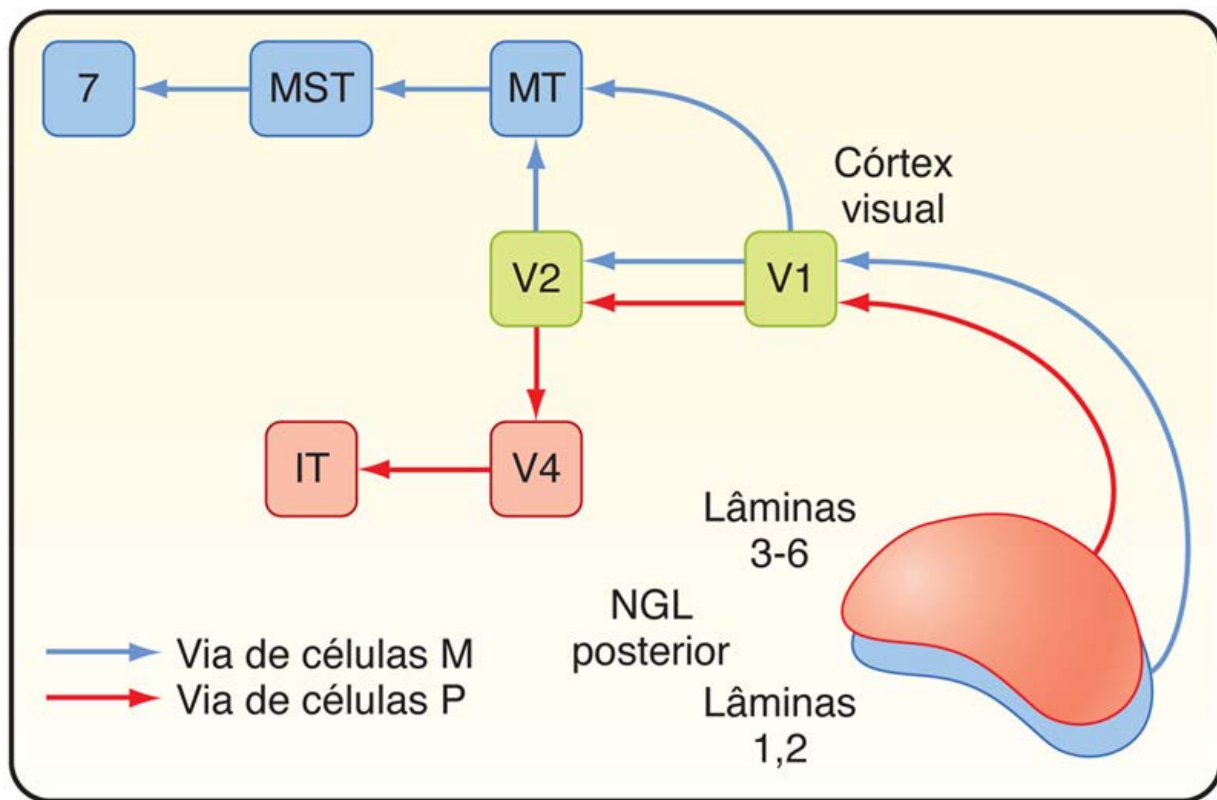


FIG. 8.14 Distribuição das influências das células P e M em diferentes áreas do córtex visual. IT, área inferotemporal; NGL, núcleo geniculado lateral; TM, área temporal medial; TMS, área temporal medial superior; V1, córtex estriado; V2 e V4, áreas visuais de ordem superior.

As vias P e M contribuem para a percepção de profundidade ou estereopsia, que depende de pequenas diferenças nas imagens da retina formadas nos dois olhos. A estereopsia é útil somente para objetos relativamente próximos. No entanto, em tais casos, essas disparidades fornecem indícios visuais sobre profundidade. Vale observar que a anatomia das vias visuais indica que a percepção de profundidade precisa ser uma função cortical porque depende de comparação da aferência convergente dos dois olhos, e as aferências dos olhos esquerdo/direito são paralelas, mas segregadas, no NGL e na camada 4 do córtex estriado.

A separação das vias M e P da retina através do tálamo e de todas as regiões corticais levanta a questão de como todas as partes se combinam e são responsáveis pelas imagens claras e coerentes de eventos, objetos e pessoas que os humanos percebem. Parece improvável que todos os componentes que constituem um percepto, como as partes de uma face e se esta face pertence a uma pessoa familiar, sejam convergentes de algum modo para um único neurônio que a reconheça. Em vez disso, os perceptos complexos provavelmente se originam da atividade coordenada de grandes grupos de neurônios espalhados por várias regiões do SNC. Não se tem certeza sobre o processo pelo qual se faz uma “ligação” de tais elementos neuronais discrepantes em um percepto, mas uma hipótese de trabalho é que ele possa ser efetuado pela sincronização temporal de muitos eventos neurais anatomicamente distribuídos.



Na clínica

As lesões do córtex visual extraestriado podem produzir vários déficits. As lesões bilaterais do córtex inferotemporal podem resultar em cegueira cortical para cores (acromatopsia) ou em uma incapacidade de reconhecer faces, até mesmo de familiares próximos (prosopagnosia). Uma lesão na área TM ou TMS pode interferir com a detecção de movimentos e com os movimentos oculares.

Outras Vias Visuais

O colículo superior do mesencéfalo é uma estrutura em camadas importante para certos tipos de movimentos oculares (Cap. 9). As três camadas mais superficiais estão envolvidas exclusivamente no processamento visual, enquanto as camadas mais profundas recebem aferência multimodal dos sistemas somatossensorial e auditivo, bem como do sistema visual, particularmente das áreas corticais envolvidas nos movimentos oculares.

Outra projecção da retina é para o pré-teto, que ativa bilateralmente neurônios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo visceral do NC III (núcleo de Edinger-Westphal), que causa constrição pupilar no reflexo fotomotor. As áreas pré-tetais também se interconectam por meio da comissura posterior e, desse modo, o reflexo causa constrição pupilar ipsilateral (direta) e contralateral (consensual) quando a luz incide em um olho.

As vias visuais também incluem conexões com os núcleos que servem a funções diferentes da visual. Por exemplo, uma projeção retiniana para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo controla o ritmo circadiano (Cap. 37).

Os Sistemas Auditivo e Vestibular

As partes periféricas dos sistemas auditivo e vestibular compartilham componentes dos labirintos ósseo e membranoso, usa células pilosas como transdutores mecânicos e transmitem informações ao SNC através do nervo vestibulococlear (NC VIII). No entanto, o processamento no SNC e as funções sensoriais dos sistemas auditivo e vestibular são distintos. A função do sistema auditivo é transduzir o som. Isso nos permite reconhecer dicas ambientais e nos comunicarmos com outros organismos. As funções auditivas mais complexas são as envolvidas na linguagem. A função do sistema vestibular é fornecer ao SNC informações relacionadas com a posição e os movimentos da cabeça no espaço. O controle dos movimentos oculares pelo sistema vestibular é discutido no Capítulo 9.

Audição

Som

O som é produzido por ondas de compressão e descompressão no ar ou em outros meios elásticos, como a água. A frequência do som é medida em ciclos por segundo ou herÅ (Hz). Cada tom puro resulta de uma onda sinusoidal em uma frequência particular e se caracteriza não somente por sua frequência, mas também, instantaneamente, por sua amplitude e fase (Fig. 8.15). O som de ocorrência mais natural, contudo, é uma mistura de tons puros. Ruído é um som não desejado e pode ter qualquer composição de tons puros. O som se propaga aproximadamente a 335 m/s no ar. As ondas se associam a certas alterações da pressão, a chamada pressão sonora. A unidade de pressão sonora é o Newton por metro quadrado (N/m^2), mas a pressão sonora é mais comumente expressa como nível de pressão sonora (SPL). A unidade do SPL é o decibel (dB):

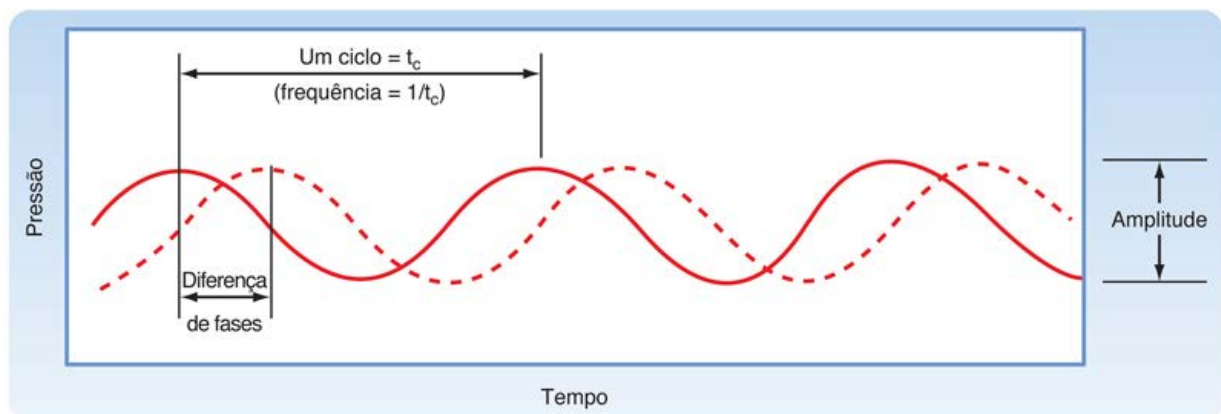


FIG. 8.15 Dois tons puros são mostrados pelas linhas sólida e interrompida. A frequência é determinada a partir do comprimento de onda indicado. A amplitude é a mudança de um pico a outro da pressão sonora. Os dois tons têm a mesma frequência e amplitude, mas diferem em fase.

$$SPL = 20 \log P/P_R$$

Equação 8.1

onde P é a pressão sonora e P_R é uma pressão de referência ($0,0002 \text{ dina/cm}^2$, o limiar absoluto da audição humana em 1.000 Hz). Um som com intensidade 10 vezes maior seria de 20 dB; um 100 vezes maior seria de 40 dB.

A audição humana jovem normal é sensível a tons puros com frequências que variam entre 20 a 20.000 Hz. O limiar para detecção de um tom puro varia com sua frequência (Fig. 8.16). Para os tons puros, os limiares mais baixos para a audição humana são de aproximadamente 3.000 Hz. O limiar dessas frequências é de -3 a -5 dB, em comparação com a referência de 0 dB a 1.000 Hz. Com referência a essa escala, a fala normal tem uma intensidade de aproximadamente 65 dB, e suas principais frequências situam-se na faixa de 300 a 3.500 Hz. Sons que excedem 100 dB podem danificar o aparelho auditivo periférico, e aqueles acima de 120 dB podem causar dor e dano permanente. À medida que as pessoas envelhecem, seus limiares em altas frequências se elevam, reduzindo a capacidade de ouvir tais tons, uma condição chamada de presbiacusia.

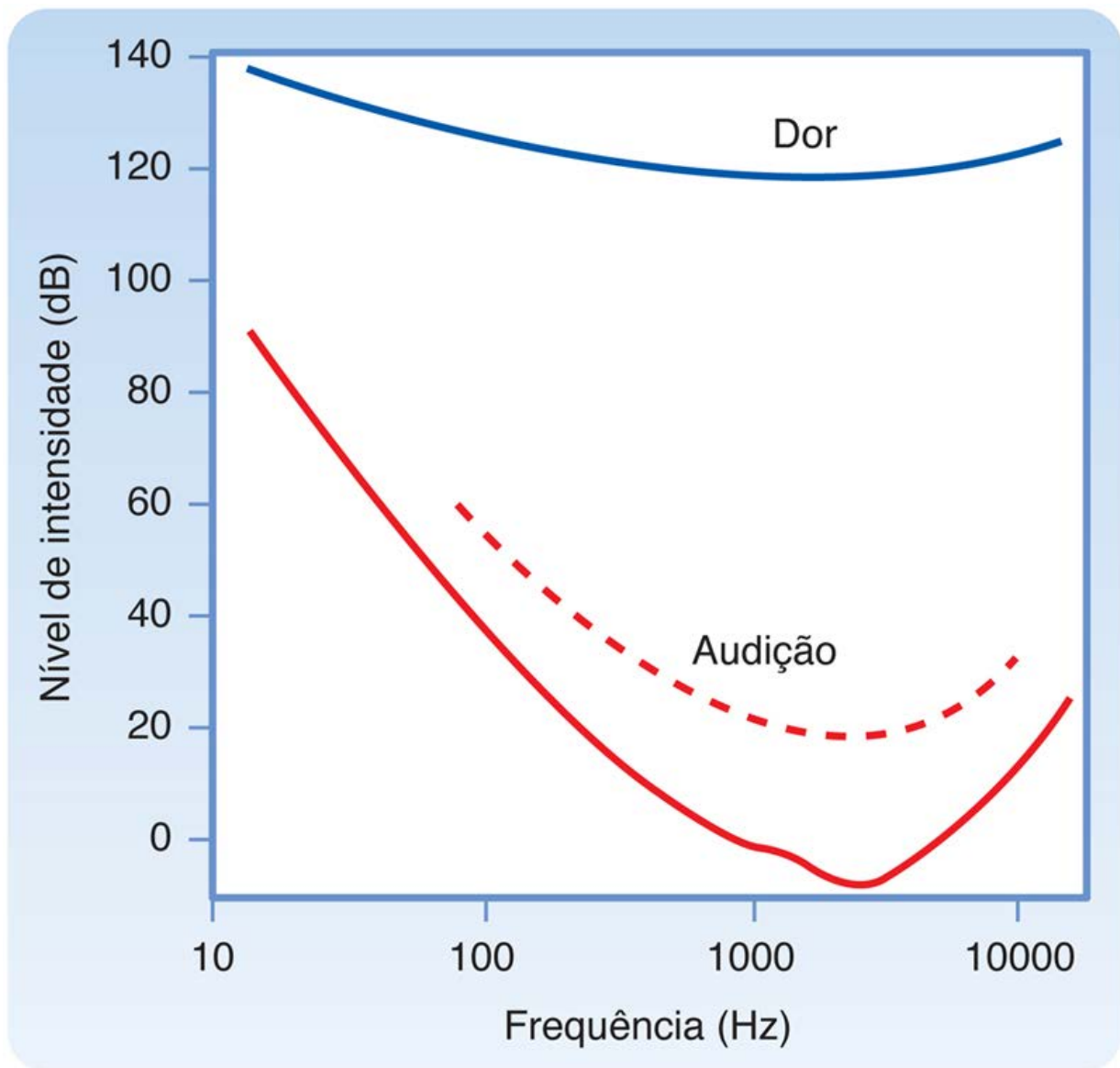
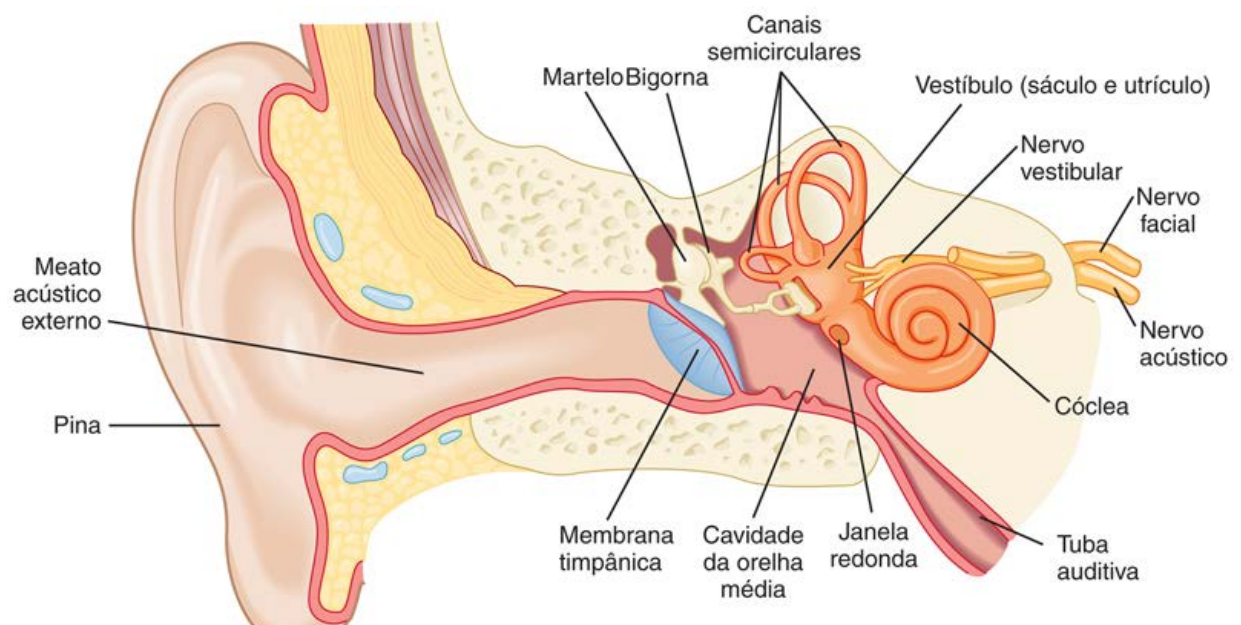


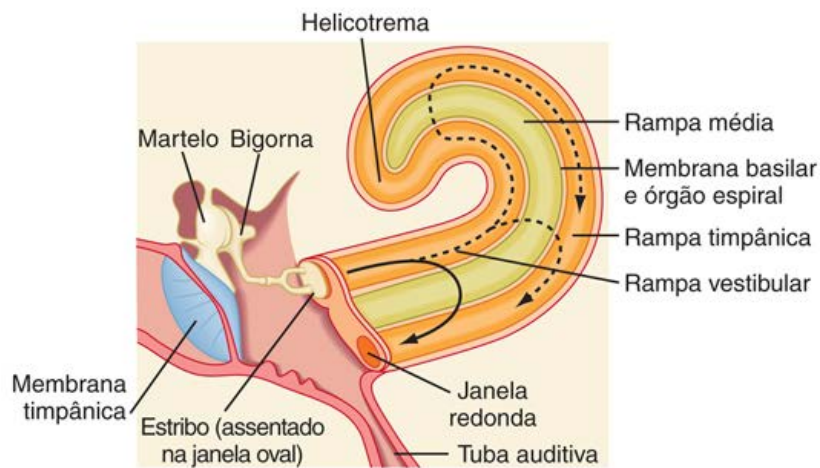
FIG. 8.16 Intensidades de Limiar Sonoro a Diferentes Frequências. A curva inferior indica a intensidade absoluta necessária para detectar um som. A curva em linha interrompida representa o limiar para a audição funcional. A curva superior indica os níveis em que o som é doloroso e prejudicial.

A Orelha

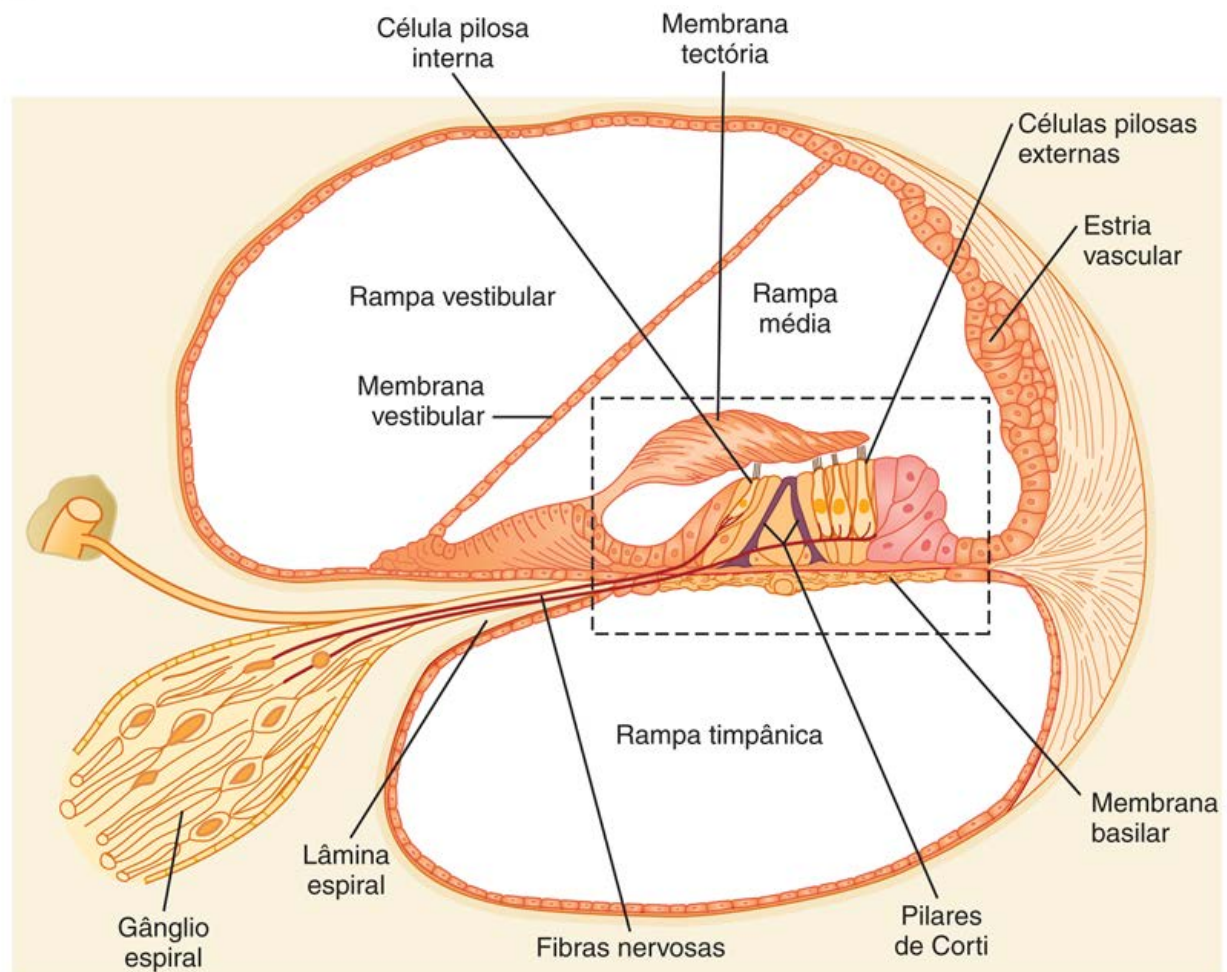
O aparelho auditivo externo é a orelha, que pode ser dividida em orelha externa, orelha média e orelha interna (Fig. 8.17).



A



B



C

FIG. 8.17 Orelha e Estrutura Coclear. A, Localização da cóclea humana direita em relação ao aparelho vestibular, à orelha média e à orelha externa. B, Relações entre os espaços externo, médio e interno da orelha; para maior clareza, a cóclea é mostrada desenrolada. C, Desenho de um corte transversal na cóclea. O órgão espiral (Fig. 8.18A e B) está delineado.

Orelha Externa

A orelha externa inclui a pina e o meato acústico externo (canal auditivo). O meato acústico contém glândulas que secretam cerúmen, uma substância cerosa de proteção. A pina ajuda a direcionar os sons para o meato acústico externo e desempenha um papel na localização do som. O meato acústico externo transmite as ondas de pressão sonora para a membrana timpânica. Nos humanos, o meato acústico externo tem uma frequência de ressonância de aproximadamente 3.500 Hz, e essa ressonância contribui para o baixo limiar de percepção para sons nessa faixa.

Orelha Média

A orelha externa é separada da orelha média pela membrana timpânica (Fig. 8.17A). A orelha média contém ar. Três ossículos estão presentes e servem para ligar a membrana timpânica à janela oval da orelha interna. Adjacente à janela oval, está a janela redonda, outra abertura coberta por membrana entre a orelha média e a orelha interna (Fig. 8.17A e B).

Os ossículos são o martelo, a bigorna e o estribo. O estribo tem uma base que se insere na janela oval. Atrás da janela oval, há um componente da orelha interna cheio de líquido, o vestíbulo. É contínuo com uma estrutura tubular conhecida como rampa vestibular. O movimento para dentro da membrana timpânica por uma onda de pressão sonora faz que a cadeia de ossículos empurre a base do estribo para a janela oval (Fig. 8.17B). Esse movimento da base do estribo, por sua vez, desloca o líquido no interior da rampa vestibular. A onda pressórica que se forma no líquido é transmitida pela membrana basilar da cóclea à rampa timpânica (descrita adiante) e faz que a janela redonda se projete para a orelha média.

A membrana timpânica e a cadeia de ossículos servem como dispositivo de correspondência de impedância. A orelha precisa detectar ondas sonoras que trafegam pelo ar, mas o mecanismo de transdução neural depende do movimento de líquido na cóclea, onde a impedância acústica é muito maior do que a do ar. Portanto, sem um dispositivo especial para correspondência de impedância, a maior parte dos sons que chegam à orelha seria simplesmente refletida, assim como as vozes da praia quando uma pessoa está nadando sob a água. A correspondência de impedância na orelha depende da: (1) razão entre a área da grande membrana timpânica e a da janela oval, que é menor; e (2) da vantagem mecânica do sistema de alavanca formado pelos ossículos. Essa correspondência de impedância é suficiente para aumentar a eficiência da transferência de energia em mais ou menos 30 dB na faixa de audição de 300 a 3.500 Hz.



Na clínica

A orelha média também serve a outras funções. Encontram-se dois músculos na orelha média: o tensor do tímpano, fixado ao martelo, e o estapédio, fixado ao estribo. Quando esses músculos se contraem, abafam os movimentos dos ossículos e diminuem a sensibilidade do aparelho auditivo. Essa ação pode proteger o aparelho auditivo contra sons prejudiciais desde que possam ser previstos. No entanto, uma explosão súbita ainda pode danificar o aparelho auditivo porque a contração reflexa dos músculos da orelha média não ocorre com a rapidez suficiente. A câmara da orelha média conecta-se à faringe através da tuba auditiva. Diferenças de pressão entre a orelha externa e a orelha média podem ser equalizadas através dessa passagem. Se houver um acúmulo de líquido na orelha média, como durante uma infecção, a tuba auditiva pode ficar bloqueada. A diferença de pressão resultante entre a orelha externa e a orelha média pode produzir deslocamento doloroso da membrana timpânica e, em casos extremos, causar rompimento da membrana timpânica. Alterações de pressão não equalizadas em decorrência de voo ou mergulho também podem causar desconforto.

Orelha Interna

A orelha interna inclui os labirintos ósseo e membranoso. O labirinto ósseo é uma série de espaços complexos e contínuos no osso temporal do crânio, enquanto que o labirinto membranoso consiste em uma série de espaços de tecidos moles e de canais situados dentro do labirinto ósseo. A cóclea e o aparelho vestibular são formados a partir dessas estruturas.

A cóclea é um órgão em forma de espiral (Fig. 8.17A e B). Nos humanos, a espiral consiste em duas voltas e três quartos a partir de uma base larga até um ápice estreito, embora sua luz interna seja pequena na base e larga no topo. O ápice da cóclea está voltado lateralmente (Fig. 8.17A). O componente correspondente à cóclea no labirinto ósseo é subdividido em várias câmaras. O vestíbulo é o espaço voltado para a janela oval (Fig. 8.17A). Contínua com o vestíbulo está a rampa vestibular, a câmara em forma de espiral que se estende ao ápice da cóclea, onde encontra e se funde com a rampa timpânica no helicotrema. A rampa timpânica é outro espaço em forma de espiral que se enrola de volta pela cóclea e termina na janela redonda (Fig. 8.17B). Separando as duas, exceto no helicotrema, encontra-se a rampa média, encerrada no labirinto membranoso.

A rampa média ou ducto coclear (Fig. 8.17B e C) é um tubo espiral limitado por uma membrana que se estende ao longo da cóclea entre a rampa vestibular e a rampa timpânica. Uma parede da rampa média é formada pela membrana basilar, outra pela membrana vestibular (de Reissner) e a terceira pela estria vascular (Fig. 8.17C).

Os espaços na cóclea são preenchidos com líquido. Este líquido, no labirinto ósseo, incluindo a rampa vestibular e a rampa timpânica, é a perilinfa, que se assemelha muito ao líquido cerebrospinal. O líquido no labirinto membranoso, incluindo a rampa média, é a endolinfa, muito diferente da perilinfa. A endolinfa, gerada pela estria vascular, contém $[K^+]$ alta (aproximadamente 145 mM) e $[Na^+]$ baixa (aproximadamente 2 mM) e tem alto potencial positivo (aproximadamente +80 mV) com referência à perilinfa. Assim sendo, existe um grande gradiente elétrico (mais ou menos 140 mV) através das membranas dos cílios das células pilosas banhadas pela endolinfa. (Essas células pilosas, que são os receptores sensitivos para o som, são discutidas em mais detalhes adiante.)

O aparelho neural responsável pela transdução do som é o órgão espiral (de Corti) (Fig. 8.17C), localizado no ducto coclear. Situa-se na membrana basilar e consiste em vários componentes, incluindo três fileiras de células pilosas externas, uma única fileira de células pilosas internas, uma membrana tectória gelatinosa e alguns tipos de células de sustentação. O órgão espiral, em humanos, contém 15.000 células pilosas externas e 3.500 internas. Os pilares de Corti (células pilares)

ajudam a proporcionar uma armação rígida. Localizados na superfície apical das células pilosas, encontram-se os estereocílios, que podem ser descritos como cílios imóveis que entram em contato com a membrana tectória.

O órgão espiral é innervado por fibras nervosas da divisão coclear do nervo vestibulococlear (NC VIII). As 32.000 fibras aferentes auditivas nos humanos se originam nas células ganglionares sensitivas no gânglio espiral. Essas fibras nervosas penetram no órgão espiral e terminam nas bases das células pilosas (Fig. 8.18; Fig. 8.17C). Aproximadamente 90% das fibras terminam nas células pilosas internas, e o restante termina nas células pilosas externas. Desse modo, aproximadamente 10 fibras aferentes innervam cada célula pilosa interna, enquanto que outras fibras aferentes divergem para innervar cerca de cinco células pilosas externas cada. As células pilosas internas claramente fornecem a maior parte da informação neural sobre sinais acústicos que o SNC processa para a audição. A função sensorial das células pilosas externas é menos clara.

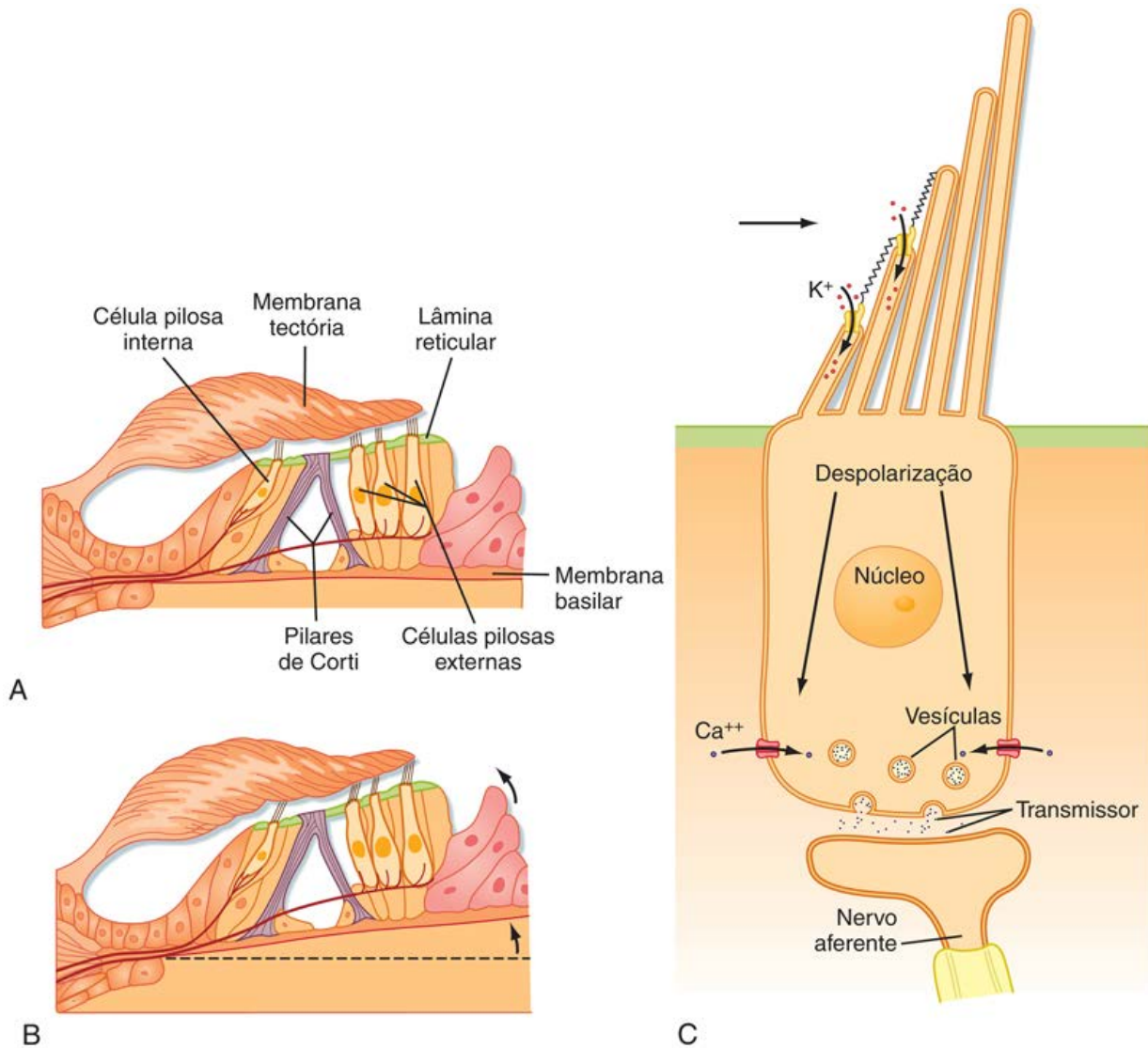


FIG. 8.18 Detalhe do órgão espiral em repouso (A) e em movimento para cima da membrana basilar (B). O movimento para cima faz que os estereocílios se curvem por causa das forças laterais produzidas pelo deslocamento relativo das células pilosas e da membrana tectória. C, Diagrama de uma célula pilosa com conexões de ligação de ponta entre os cílios da célula pilosa mostrando como as forças laterais abrem canais mecanorreceptores e despolarizam a célula pilosa.

Além das fibras aferentes, o órgão espiral é innervado por fibras eferentes, a maioria das quais termina nas células pilosas externas. Essas fibras eferentes cocleares se originam no núcleo olivar superior do tronco encefálico e costumam ser chamadas fibras olivococleares. O comprimento das células pilosas externas varia; essa característica sugere que alterações no comprimento das células pilosas afetam a sensibilidade ou a “sintonia” das células pilosas internas. As fibras eferentes cocleares podem controlar o comprimento das células pilosas externas. Tal mecanismo poderia influenciar conceivelmente a sensibilidade da cóclea e o modo em que o encéfalo reconhece o som. Outras fibras eferentes que terminam nas fibras aferentes cocleares podem ser inibitórias e ajudar a melhorar a discriminação de frequências.

O som é transduzido pelo órgão espiral. As ondas sonoras que chegam à orelha fazem que a membrana timpânica oscile, e essas oscilações são transmitidas à rampa vestibular pelos ossículos. Isso cria uma diferença de pressão entre a rampa vestibular e a rampa timpânica (Fig. 8.17B) que serve para deslocar a membrana basilar e, com ela, o órgão espiral (Fig. 8.18A e B). Por causa das forças laterais estabelecidas pelo deslocamento relativo das membranas basilar e tectória, os estereocílios das células pilosas se doam. O deslocamento para cima dobra os estereocílios em direção ao cílio mais alto, o

que despolariza as células pilosas; a deflexão para baixo dobra os estereocílios na direção oposta, o que hiperpolariza as células pilosas.



Na clínica

Uma causa comum de surdez é a destruição das células pilosas por sons intensos. As células pilosas são destruídas, por exemplo, pela exposição a ruído industrial ou por ouvir música em volume alto. Tipicamente, as células pilosas em certas partes da cóclea são seletivamente danificadas pela exposição a altos níveis de som em frequências particulares (conforme predito pela teoria do lugar) e, desse modo, a audição pode ser perdida ao longo de uma faixa de frequências específica. A presbiacusia, ou perda da audição para frequências altas com a idade, provavelmente aumenta pela perda de células pilosas em decorrência de exposição de longo prazo a ruídos nos ambientes urbanos.

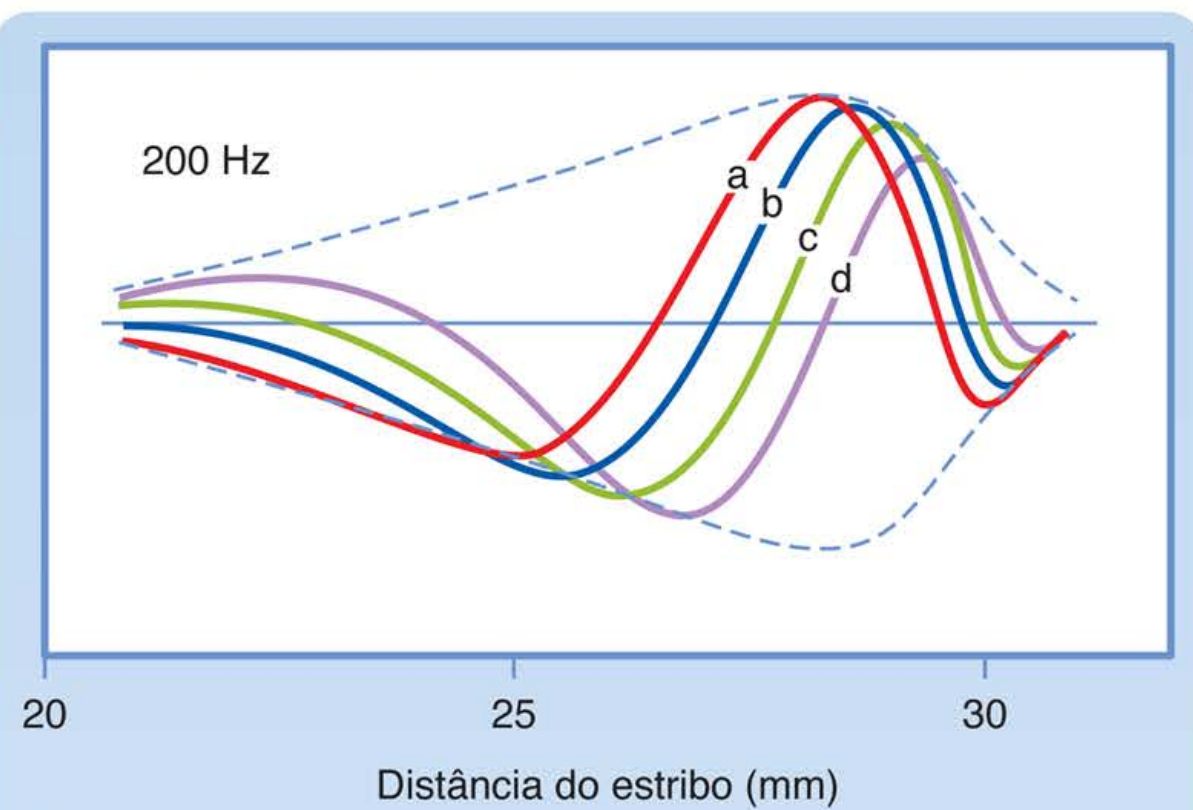
Transdução Sonora

Em vista da ampla gama de frequências e amplitudes dos estímulos sonoros, não é surpreendente que a transdução pelas células pilosas seja feita de modo rápido. A resposta rápida à deflexão dos cílios se baseia na abertura direta de canais iônicos pelas chamadas ligações de ponta que conectam a ponta de cada estereocílio com a ponta do estereocílio vizinho (Fig. 8.18C). Com a deflexão dos cílios menores sobre os maiores, as ligações de ponta ficam sujeitas a uma alavancagem que abre transitoriamente os canais, permite a entrada de K^+ (por causa da $[K^+]$ e alto potencial na endolinfa) e despolariza a célula pilosa. Têm sido propostos vários mecanismos como responsáveis pela adaptação rápida, necessária e igualmente importante para uma resposta à alta frequência. Uma resposta “de mola” permitiria ao ponto de fixação da ligação de ponta ser movido ao longo da haste do estereocílio para reajustar a sua alavancagem mecânica. Além disso, foi observado que o Ca^{++} pode entrar e ligar-se ao canal aberto, alterá-lo para exigir uma força de abertura maior e, assim, reduzir a probabilidade estatística de abertura.

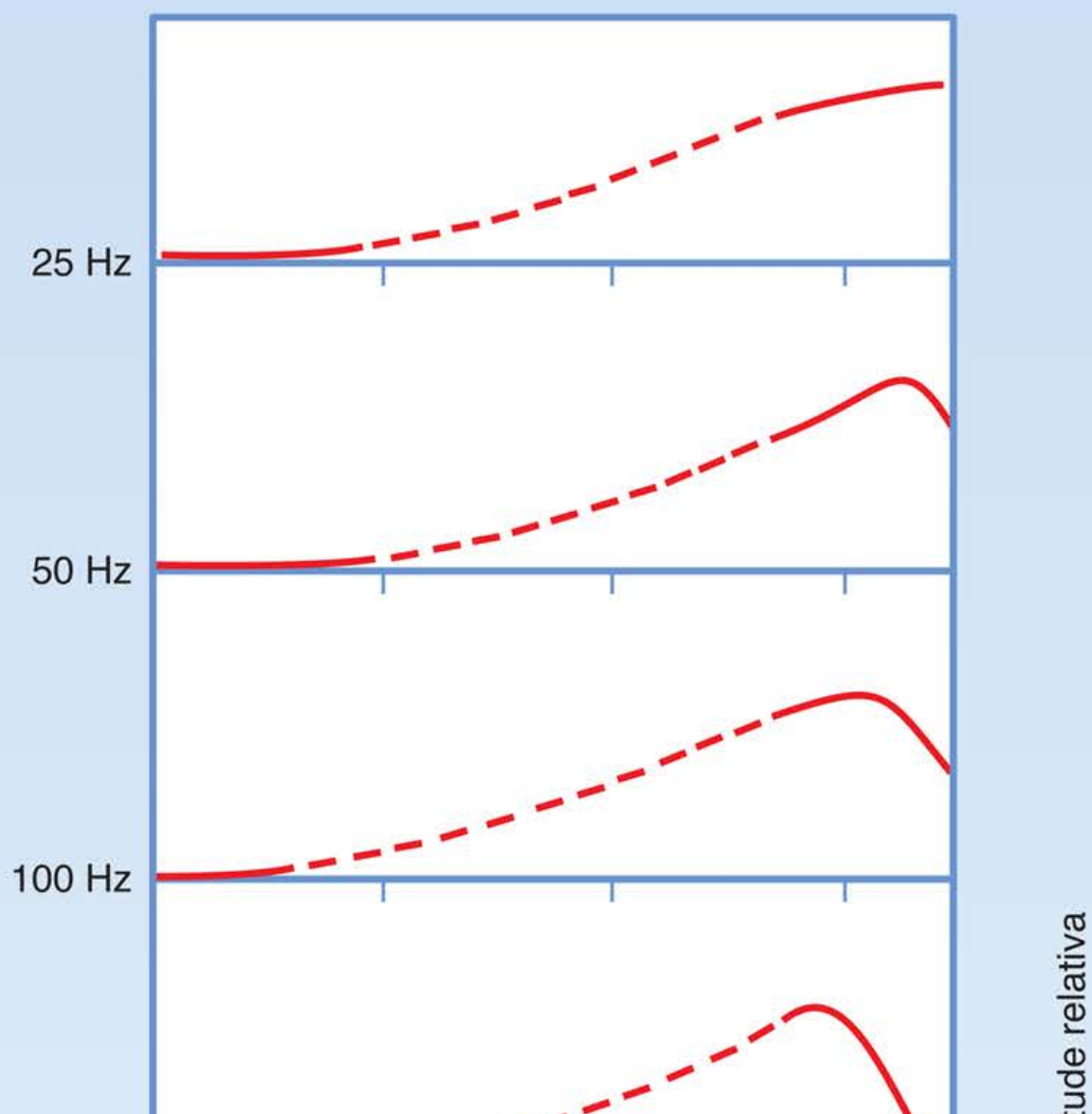
O gradiente elétrico que induz o movimento dos íons para as células pilosas inclui o potencial de repouso das células pilosas e o potencial positivo da endolinfa. Como observado anteriormente, o gradiente total através da membrana apical das células pilosas é de aproximadamente 140 mV. Portanto, uma alteração da condutância de K^+ nas membranas apicais das células pilosas resulta em um rápido fluxo de corrente que produz um potencial de receptor nessas células. Esse fluxo de corrente pode ser registrado pelo lado extracelular como um potencial microfônico coclear, um evento oscilatório que tem a mesma frequência que o estímulo acústico. O potencial microfônico coclear representa a soma dos potenciais receptores de várias células pilosas.

As células pilosas, como os fotorreceptores da retina, liberam um neurotransmissor excitatório (provavelmente glutamato) quando despolarizadas. O neurotransmissor produz um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) nas fibras nervosas aferentes cocleares com as quais a célula pilosa faz sinapse. Resumindo, o som é transduzido quando os movimentos oscilatórios da membrana basilar causam alterações transitórias na voltagem transmembrana das células pilosas e, finalmente, a geração de potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes cocleares. A atividade de um grande número de fibras aferentes cocleares no nervo acústico pode ser registrada pelo lado extracelular como um potencial de ação composto.

Com base nas diferenças de largura e de tensão, os pesquisadores originalmente concluíram que diferentes partes da membrana basilar têm diferentes frequências ressonantes. Por exemplo, a membrana basilar tem aproximadamente 100 μm de largura na base e 500 μm de largura no ápice. Ela também é mais rígida na base. Desse modo, os pesquisadores predisseram que a base vibraria em frequências mais altas do que o ápice, assim como as cordas mais curtas dos instrumentos musicais. Os experimentos têm mostrado que a membrana basilar se move como um todo com o tráfego das ondas (Fig. 8.19), mas o deslocamento da membrana basilar é máximo mais próximo da base da cóclea em resposta aos tons de alta frequência e máximo mais perto do ápice para os tons de baixa frequência.



A



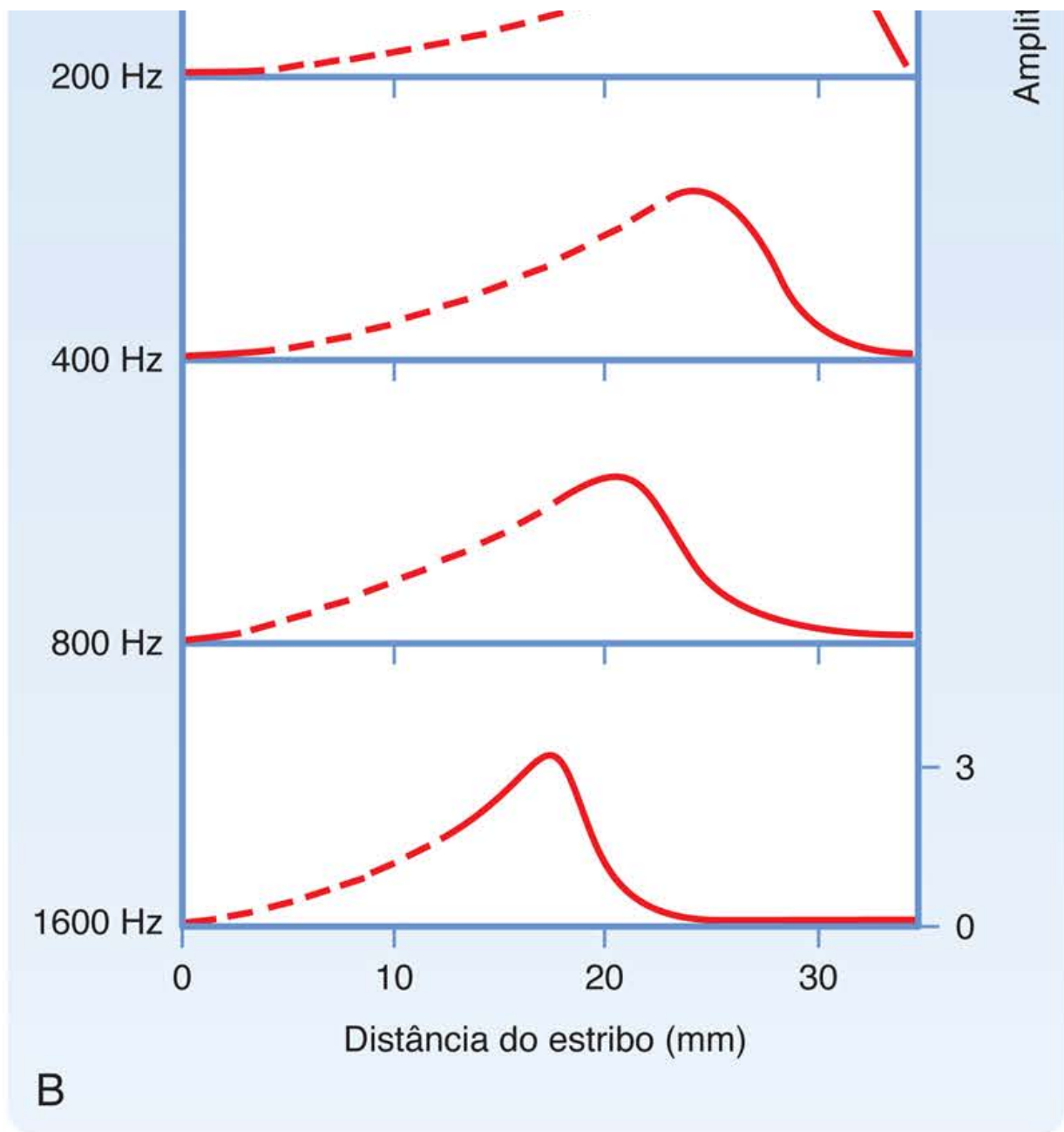


FIG. 8.19 Diferentes Frequências de Som Resultam em Diferentes Amplitudes de Deslocamento em Diferentes Pontos ao Longo do Órgão Espiral. A, Deslocamento de onda produzido na membrana basilar por um som de 200 Hz. As curvas a, b, c e d representam os deslocamentos da membrana basilar em diferentes momentos, e a linha interrompida representa o envelope da onda formado pelos picos das ondas em diferentes momentos. B, Envelopes de ondas produzidos por várias frequências de som. Observe que o deslocamento máximo varia com a frequência e é mais próximo do estribo quando a frequência é a mais alta. (Redesenhada de von Békésy G, *Experiments in Hearing*. New York: McGraw-Hill; 1960.)

De fato, a membrana basilar serve como um analisador de frequências; distribui o estímulo ao longo do órgão espiral, e diferentes células pilosas respondem preferencialmente a certas frequências sonoras. Essa é a base da teoria do lugar da audição. Além disso, as células pilosas localizadas em diferentes locais ao longo do órgão espiral podem ser afinadas para diferentes frequências por causa das variações em seus estereocílios e propriedades biofísicas. Em decorrência desses fatores, a membrana basilar e o órgão espiral têm o que se chama mapa tonotópico (Fig. 8.20).

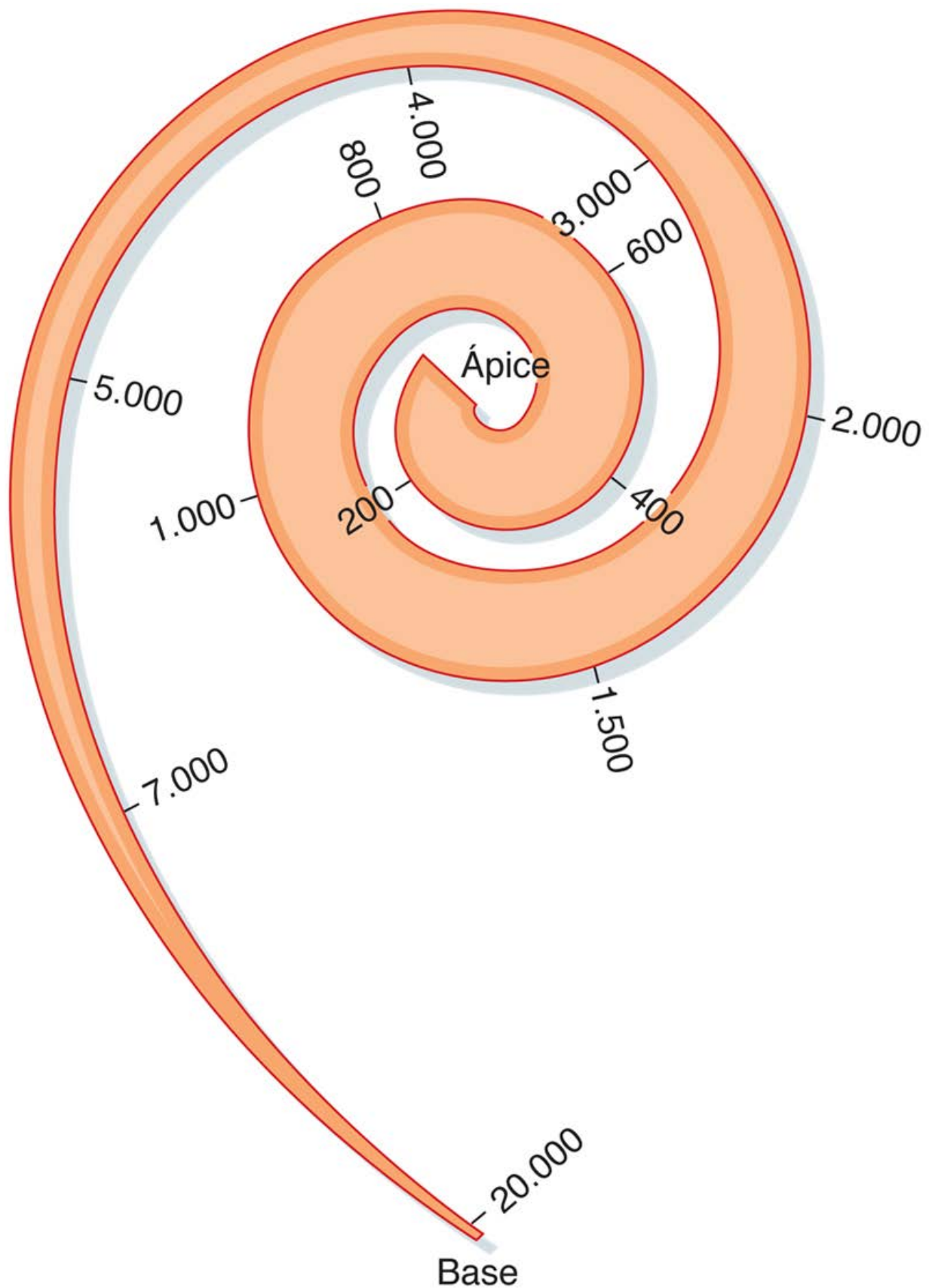


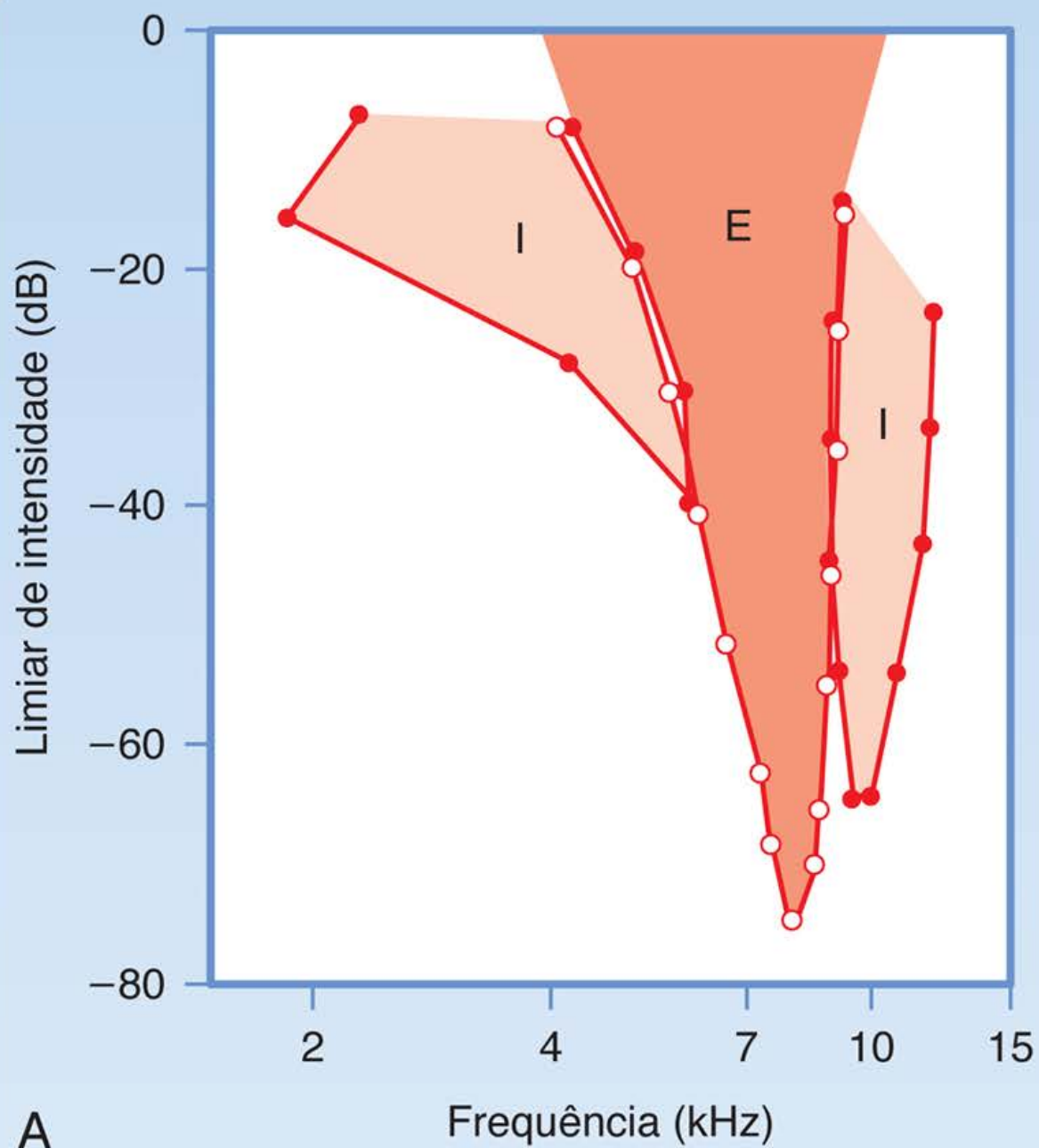
FIG. 8.20 Mapa tonotópico da cóclea (Redesenhado de Stuhlman O. An Introduction to Biophysics. New York: John Wiley & Sons; 1943.)

Fibras do Nervo Coclear

A liberação de neurotransmissores pelas células pilosas no órgão espiral pode evocar potenciais de ação nas fibras aferentes primárias do nervo coclear. As fibras aferentes no nervo vestibulococlear (NC VIII) são células bipolares com uma bainha de mielina em torno dos corpos celulares, bem como em torno dos axônios. Os corpos celulares estão no gânglio espiral, seus processos periféricos fazem sinapse na base das células pilosas, e seus processos centrais fazem sinapse nos núcleos cocleares do tronco encefálico.

Frequências Características

Uma fibra aferente coclear efetua descargas máximas quando estimulada por uma frequência de som chamada sua frequência característica. A frequência característica pode ser determinada por uma curva de sintonia para a fibra (Fig. 8.21). Uma curva de sintonia é um gráfico do limiar para ativação da fibra nervosa por diferentes frequências sonoras. O principal fator a influenciar a atividade das fibras aferentes individuais é a sua localização ao longo da membrana basilar das células pilosas que inervam. A localização dessas células pilosas é importante porque, para uma dada frequência sonora, existe um ponto de deslocamento máximo da membrana basilar à medida que a onda de pressão trafega ao longo de seu comprimento (Fig. 8.19). Tipicamente, as curvas de sintonia são finas perto da frequência característica, mas se alargam em níveis de alta pressão sonora. As curvas de sintonia podem ter áreas excitatórias e inibitórias (Fig. 8.21A). A largura mais fina das regiões excitatórias pode ser um reflexo dos processos inibitórios.



A

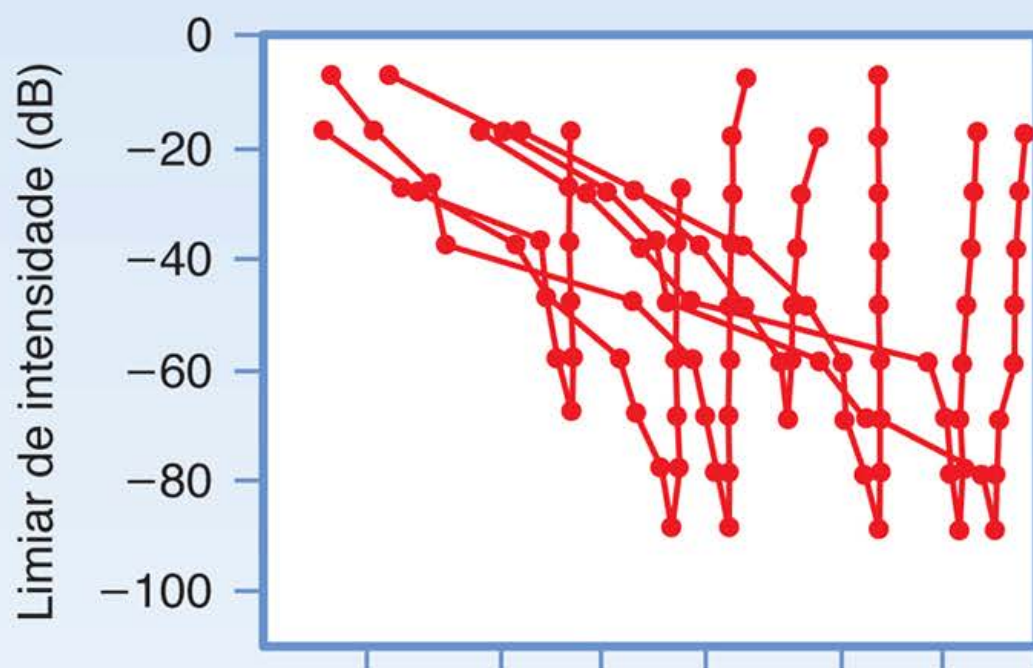
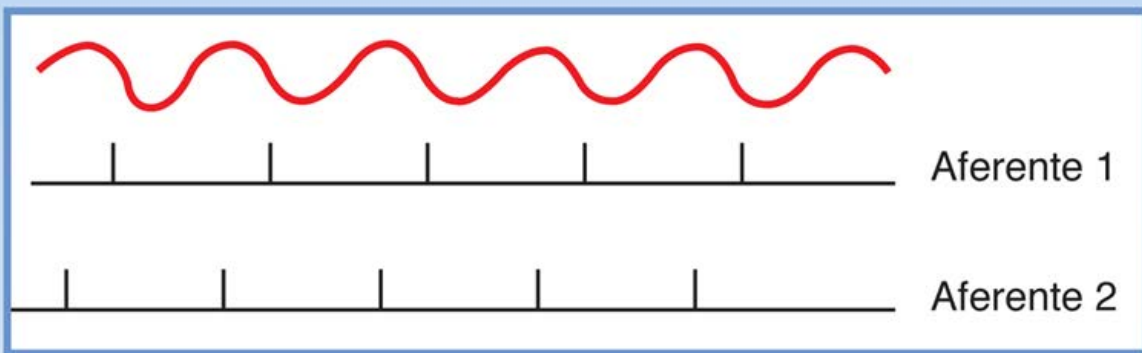




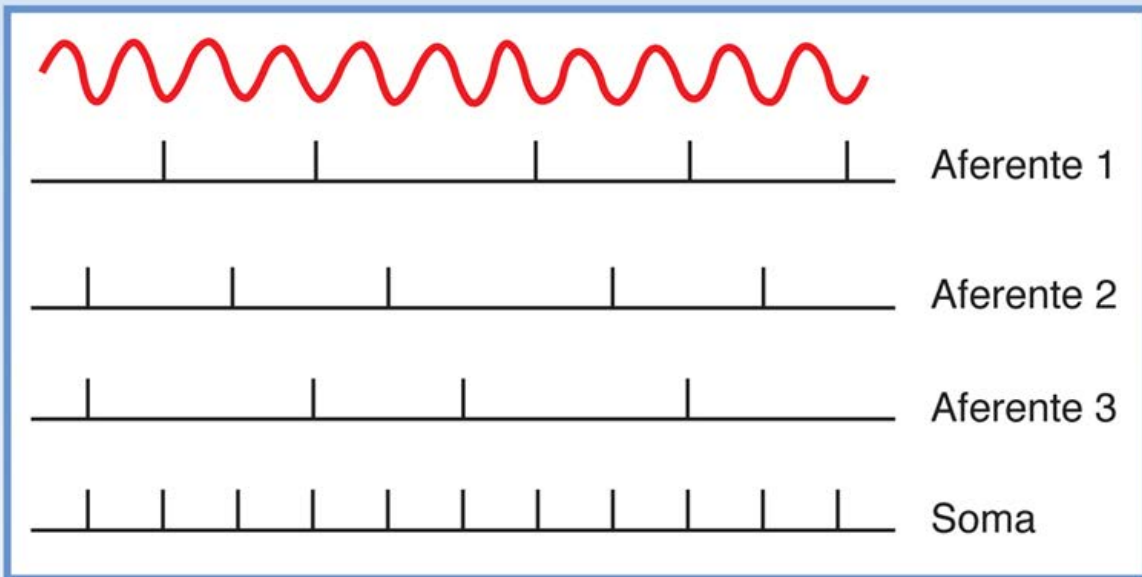
FIG. 8.21 Curvas de Sintonia dos Neurônios no Sistema Auditivo. As curvas de sintonia podem ser consideradas como gráficos de campos receptivos. A, Curva de sintonia com frequências excitatórias centrais (E) e frequências inibitórias laterais (I). B, Curvas de sintonia para fibras do nervo coclear. (A, Redesenhada de Arthur RM, et al. J Physiol [Lond] 1971;212-593. B, Redesenhada de Katsui Y. In: Rosenblith WA [ed]. Sensory Communication. Cambridge, MA: MIT Press; 1961.)

Codificação

As diferentes características de um estímulo acústico são codificadas nas descargas das fibras nervosas cocleares. A duração é sinalizada pela duração da atividade; a intensidade é sinalizada pela quantidade de atividade neural e pelo número de fibras que disparam. Para sons com baixa frequência, a frequência é sinalizada pela tendência de uma fibra aferente de disparar em fase com o estímulo (sincronia de fase; [Fig. 8.22A](#)). Se o tom for muito acima de 1 kHz, uma única fibra não pode disparar em todos os ciclos, mas a resposta em fase também pode ocorrer para sons com períodos mais curtos do que o período refratário absoluto da fibra aferente. Isso permite que o SNC detecte informações de frequência mais alta a partir da atividade de uma população de fibras aferentes, cada uma das quais disparando em fase com o estímulo e, coletivamente, sinalizando a frequência do estímulo ([Fig. 8.22B](#)). Essa observação é a base da teoria da frequência da audição.



A Sons com baixa frequência



B Sons com alta frequência

FIG. 8.22 A, Em baixas frequências, fibras aferentes auditivas individuais podem responder em cada ciclo à frequência do sinal. B, Em frequências mais altas, cada fibra aferente gera um potencial de ação somente em certos ciclos, o que é limitado por sua frequência máxima de descargas. No entanto, a população total de fibras aferentes ainda pode sinalizar a frequência do estímulo por sua frequência agregada de descargas.

Para frequências ainda mais altas (> 5.000 Hz), a teoria do lugar domina: o SNC interpreta os sons que ativam fibras aferentes que inervam as células pilosas perto da base da cóclea como sendo de alta frequência. Desse modo, as teorias do lugar e da frequência são ambas necessárias para explicar a codificação de frequências de som (teoria duplex) dentro da faixa de 20 a 20.000 Hz.



Na clínica

Uma condição importante, embora relativamente incomum, que pode interromper a função das fibras do nervo coclear é o neuroma do acústico, um tumor de células de Schwann do nervo vestibulococlear (NC VIII). À medida que o tumor cresce, a irritação das fibras nervosas cocleares pode causar sons espontâneos de alta frequência na orelha afetada (tinido). Finalmente, a condução nas fibras nervosas cocleares é bloqueada, e a orelha se torna surda. O tumor pode ser retirado enquanto ainda pequeno; portanto, é importante o diagnóstico precoce. Se o tumor crescer substancialmente sem tratamento, poderá interromper o nervo vestibulococlear inteiro e causar dificuldades vestibulares, bem como auditivas. Também pode invadir ou distorcer nervos cranianos vizinhos (V, VII, IX e X) e até produzir sinais cerebelares por compressão dos pedúnculos cerebelares.

Via Auditiva Central

As fibras aferentes cocleares fazem sinapse nos neurônios dos núcleos cocleares dorsal e ventral. Os neurônios nesses núcleos têm axônios que contribuem para as vias auditivas centrais. Alguns dos axônios dos núcleos cocleares cruzam para

o lado contralateral e sobem no lemnisco lateral, o principal trato auditivo ascendente. Outros se conectam com vários núcleos ipsilaterais e contralaterais, como os núcleos olivares superiores, que se projetam através dos lemniscos laterais ipsilateral e contralateral. Cada lemnisco lateral termina em um colículo inferior. Os neurônios do colículo inferior se projetam para o núcleo geniculado medial do tálamo, que dá origem à radiação auditiva. Esta termina no córtex auditivo primário (áreas 41 e 42 de Brodmann), localizado na superfície superior do lobo temporal.

A aferência de cada orelha é representada bilateralmente na via do sistema auditivo ascendente no nível do lemnisco lateral e acima. Desse modo, a representação do espaço auditivo é complexa até no nível do tronco encefálico. Consequentemente, pode ocorrer surdez unilateral com lesões isoladas dos núcleos cocleares ou estruturas mais periféricas. As lesões centrais não causam surdez unilateral, embora possam interferir com a sensibilidade global à fala ou com a localização do som.

Organização Funcional do Sistema Auditivo Central

Campos Receptivos e Mapas Tonotópicos

As respostas dos neurônios em várias estruturas que pertencem ao sistema auditivo podem ser descritas por curvas de sintonia (Fig. 8.21B). Representando em um gráfico a distribuição das frequências características dos neurônios em um núcleo ou no córtex auditivo, pode-se revelar um mapa tonotópico em que os neurônios são organizados de acordo com suas “melhores” frequências. Mapas tonotópicos são encontrados nos núcleos cocleares, no complexo olivar superior, no colículo inferior, no núcleo geniculado medial e no córtex auditivo. Uma determinada estrutura auditiva pode, de fato, conter vários mapas tonotópicos.

Interações Binaurais

A maioria dos neurônios auditivos em níveis acima dos núcleos cocleares responde à estimulação de qualquer das duas orelhas (têm campos receptivos binaurais). Os campos receptivos binaurais contribuem para a localização do som. Um ser humano pode distinguir sons originados de fontes separadas por não mais do que 1 grau. O sistema auditivo usa várias dicas para julgar a origem dos sons, tais como as diferenças de tempo (ou fase) da chegada do som às duas orelhas e as diferenças da intensidade do som nos dois lados da cabeça.

Por exemplo, os neurônios do núcleo olivar superior medial têm dendritos mediais e laterais. As sinapses nos dendritos mediais são principalmente excitatórias e se originam do núcleo coclear ventral contralateral. Aquelas nos dendritos laterais são, em sua maioria, inibitórias e vêm do núcleo coclear ventral ipsilateral. As diferenças de fase do som que chega às duas orelhas afetam a força e o ritmo da excitação e da inibição que chegam a um neurônio olivar superior medial. O núcleo olivar superior lateral processa a diferença de intensidade do som que chega às duas orelhas para fornecer informações sobre a fonte do som. A atividade dos neurônios olivares superiores pode fornecer informações sobre a localização do som.

Organização Cortical

Várias características do córtex auditivo primário se assemelham às de outras áreas sensoriais primárias. Os mapas sensoriais — neste caso, mapas tonotópicos — não apenas estão presentes no córtex auditivo, mas também esta região cortical realiza a extração de características. Os neurônios no córtex auditivo primário formam colunas de isofrequência (nas quais os neurônios na coluna têm a mesma frequência característica) e também formam colunas alternadas, conhecidas como colunas de somação e supressão. Os neurônios nas colunas de somação são mais responsivos à aferência binaural do que à monaural. Os neurônios nas colunas de supressão são menos responsivos à estimulação binaural do que à monaural e, consequentemente, a resposta a uma orelha é dominante. Alguns neurônios são seletivos para a direção da alteração de frequência.

As lesões bilaterais do córtex auditivo têm certo efeito sobre a capacidade de distinguir a frequência ou a intensidade de diferentes sons e tais lesões reduzem as capacidades de localizar o som e compreender a fala. As lesões unilaterais, contudo, têm pouco efeito, especialmente se o hemisfério não dominante (para a linguagem) estiver envolvido (Cap. 10). Evidentemente, a discriminação de frequências depende da atividade em níveis inferiores da via auditiva, possivelmente no colículo inferior.



Na clínica

Dois testes simples costumam ser usados clinicamente para distinguir os tipos mais importantes de surdez: surdez de condução e surdez neurossensorial. A surdez de condução ocorre por causa de transtornos na orelha externa (bloqueio do meato acústico externo por cerúmen) ou na orelha média (ruptura do tímpano). A surdez neurossensorial reflete os transtornos da orelha interna, do nervo coclear ou das conexões centrais.

O teste de Weber é usado para avaliar a magnitude da surdez de condução. Nesse teste, a base de um diapasão vibrando é colocada contra a parte média da frente de uma pessoa e se pede a ela para localizar o som. Normalmente, o som não é localizado em uma orelha em particular. No entanto, se a pessoa tiver surdez de condução (devido a uma membrana timpânica perfurada, líquido na orelha média, otosclerose ou perda de continuidade da cadeia ossicular), o som é localizado na orelha surda porque é conduzido à cóclea através do osso. O som também é conduzido à cóclea da

orelha não lesada, mas o som conduzido no osso não ativa o órgão espiral tão bem como o som conduzido normalmente através da membrana timpânica e da cadeia ossicular. Uma razão para o som no teste de Weber não ser localizado na orelha normal pode ser que a audição na orelha normal é inibida pelo nível de som ambiente (mascaramento auditivo). Inversamente, nas pessoas com surdez neurossensorial (devido à lesão do órgão espiral, do nervo coclear ou dos núcleos cocleares), o som é localizado no lado normal.

No teste de Rinne, coloca-se um diapásão vibrando contra o osso atrás da orelha da pessoa e se pede a ela para indicar quando o som desaparece. O diapásão é então colocado perto do meato acústico externo daquela orelha. Nas pessoas com audição normal, o som é novamente ouvido porque o som é mais efetivamente transmitido à cóclea pelo ar (condução pelo ar > condução óssea). Se o mecanismo de condução estiver lesado, o som não é ouvido quando o diapásão é colocado perto do meato acústico externo. Nesse caso, a condução óssea é melhor do que a condução pelo ar. Se a surdez for neurossensorial, o som é novamente ouvido quando o diapásão é colocado perto do meato acústico externo porque na surdez neurossensorial a orelha interna e o nervo coclear são menos capazes de transmitir impulsos independentemente de as vibrações sonoras chegarem à cóclea pelo ar ou pelo osso. Desse modo, como a condução pelo ar é mais efetiva do que a condução óssea, o padrão de condução óssea visto na surdez neurossensorial é o mesmo que na orelha normal.

O Sistema Vestibular

O sistema vestibular detecta as acelerações angulares e lineares da cabeça. Os sinais do sistema vestibular permitem ao corpo fazer os ajustes de postura que mantenham o equilíbrio que desencadeiam os movimentos da cabeça e dos olhos que estabilizam a imagem visual na retina. A descrição do sistema vestibular a seguir enfatiza os aspectos sensoriais da função vestibular e apresenta as vias vestibulares centrais. O papel do aparelho vestibular no controle motor é discutido no [Capítulo 9](#).

O Aparelho Vestibular

Estrutura do Labirinto Vestibular

O aparelho vestibular, como a cóclea, consiste em um componente do labirinto membranoso localizado no interior do labirinto ósseo. O aparelho vestibular a cada lado é composto por três canais semicirculares e dois órgãos otolíticos ([Fig. 8.23](#); [Fig. 8.17A](#)). Essas estruturas contêm endolinfa e são cercadas por perilinfa. Os canais semicirculares são chamados de canais horizontal, anterior e posterior. Os órgãos otolíticos são o utrículo e o sáculo (indicados em conjunto como “Vestíbulo” na [Fig. 8.17A](#)). Cada canal semicircular tem uma expansão chamada ampola no ponto onde se encontra com o utrículo. O sáculo conecta-se com a cóclea, por meio da qual a endolinfa (produzida pela estria vascular da cóclea) pode chegar ao aparelho vestibular.

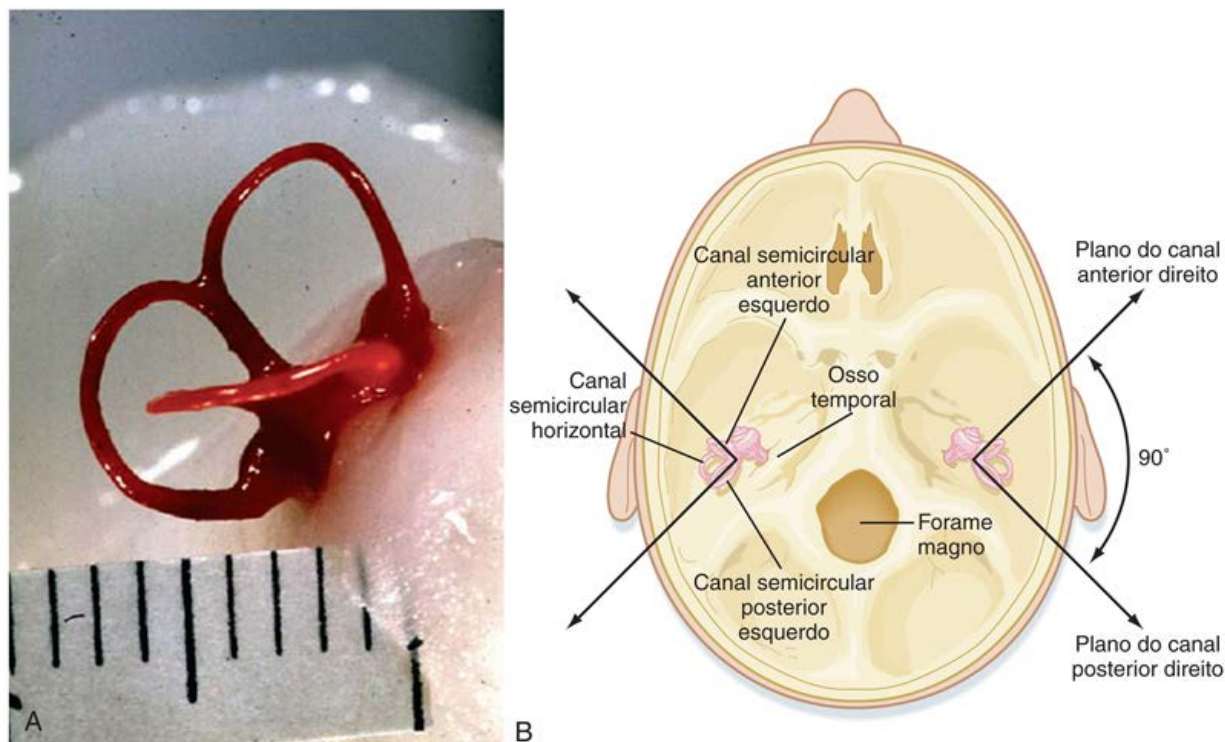


FIG. 8.23 A, Vista lateral dos canais semicirculares direitos de um macaco rhesus que foram dissecados depois de serem preenchidos com plástico. Observe as ampolas associadas a cada canal. A escala é em milímetros. B, Vista superior da base do crânio mostrando a orientação das estruturas da orelha interna. Os pares coplanares de canais semicirculares incluem os canais horizontais, bem como o anterior e o posterior contralateral. (A, Cortesia do Dr. John Simpson, New York University School of Medicine. B, Redenhada de Haines DE [ed]. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 3ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Os três canais semicirculares em um lado correspondem com os canais semicirculares coplanares no outro lado. Os canais horizontais a cada lado da cabeça se correspondem, assim como o canal anterior em um lado e o canal posterior no outro lado (Fig. 8.23B). Esse arranjo permite que os epitélios sensoriais, em pares de canais correspondentes nos dois lados, cooperem na sensação da aceleração da cabeça em torno de três eixos espaciais aproximadamente ortogonais. Os canais horizontais não são verdadeiramente horizontais; situam-se no plano horizontal se a cabeça estiver inclinada para baixo 30 graus em relação ao horizonte.

A ampola de cada um dos canais semicirculares contém um epitélio sensorial chamado crista ampular (Fig. 8.24). A crista ampular consiste em uma crista transversa ao maior eixo do canal que é coberta por epitélio contendo células pilosas vestibulares. Essas células pilosas são inervadas por fibras aferentes primárias do nervo vestibular, que é uma subdivisão do nervo vestibulococlear (NC VIII).

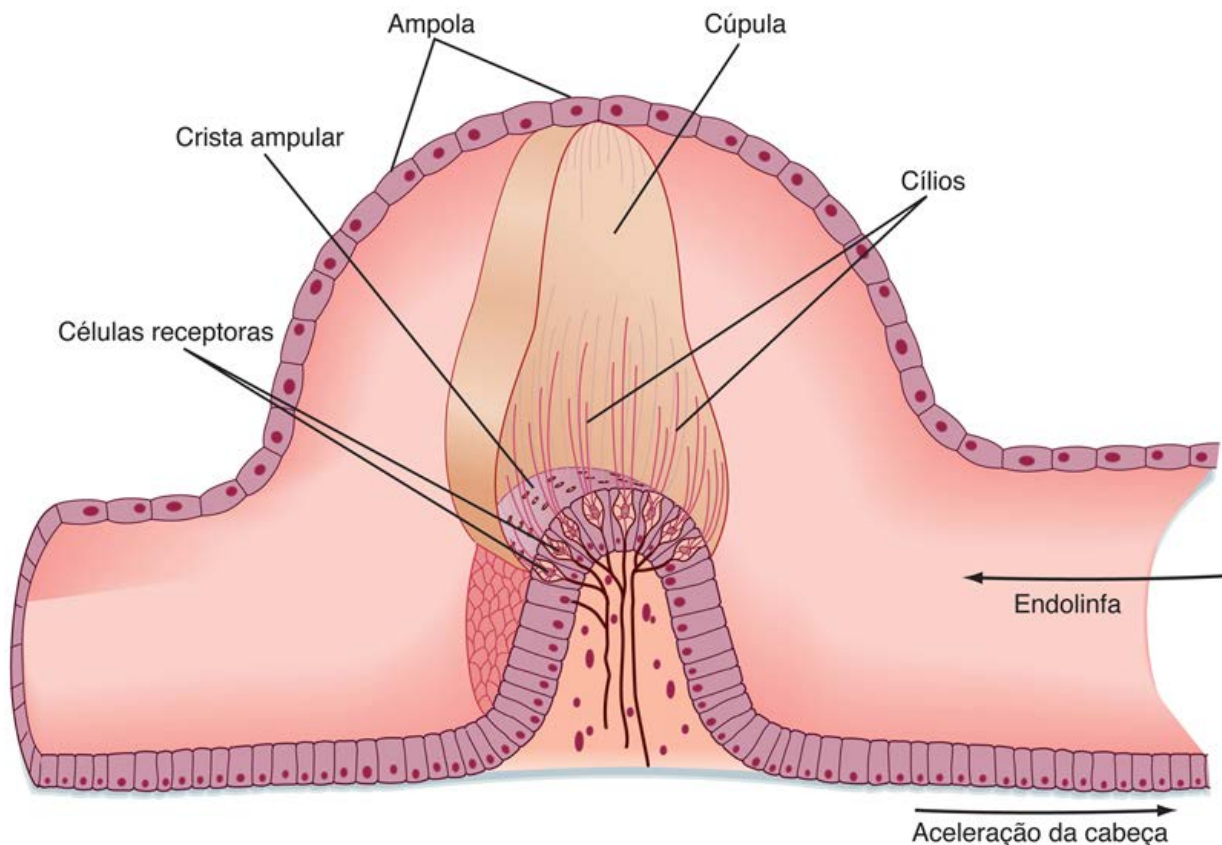


FIG. 8.24 Desenho de uma Crista Ampular dentro de uma Ampola. Os estereócílios e o cinócio de cada célula pilosa se estendem para dentro da cúpula, que se estende através do corte transversal inteiro da ampola. O movimento da cabeça (aceleração) para a direita resultaria em pressão na endolinfa para a esquerda e deflexão da cúpula para a esquerda.

Como as células pilosas cocleares, cada célula pilosa vestibular contém um conjunto de estereócílios em sua superfície apical. No entanto, diferentemente das células pilosas cocleares, as células pilosas vestibulares também contêm um grande e único cinócio. Os cílios das células pilosas ampulares estão imersos em uma estrutura gelatinosa chamada cúpula. A cúpula e a crista ocluem completamente a luz da ampola. O movimento da endolinfa, produzido pela aceleração angular da cabeça em torno de um eixo perpendicular ao plano do canal, deflete a cúpula e, consequentemente, dobra os cílios nas células pilosas. A cúpula tem a mesma gravidade específica da endolinfa e, assim sendo, não é afetada por forças de aceleração linear, como a gravidade.

Os epitélios sensoriais dos órgãos otolíticos são chamados de mácula do utrículo e mácula do sáculo (Fig. 8.25). O utrículo é orientado quase horizontalmente; o sáculo é orientado verticalmente. Suas células pilosas estão imersas no epitélio que fica sobre cada mácula. Como nas cristas ampulares, os estereócílios e o cinócio da mácula se projetam para uma massa gelatinosa. No entanto, a massa gelatinosa na mácula contém numerosos otólitos (“pedras da orelha”) compostos por cristais de carbonato de cálcio. Em conjunto, a massa gelatinosa e seus otólitos são conhecidos como membrana otolítica. Os otólitos aumentam a gravidade específica da membrana otolítica até aproximadamente duas vezes a da endolinfa. Por isso, a membrana otolítica tende a se movimentar quando sujeita à aceleração, seja ela linear (como a produzida pela gravidade) ou angular, particularmente quando o centro de rotação estiver fora da cabeça.

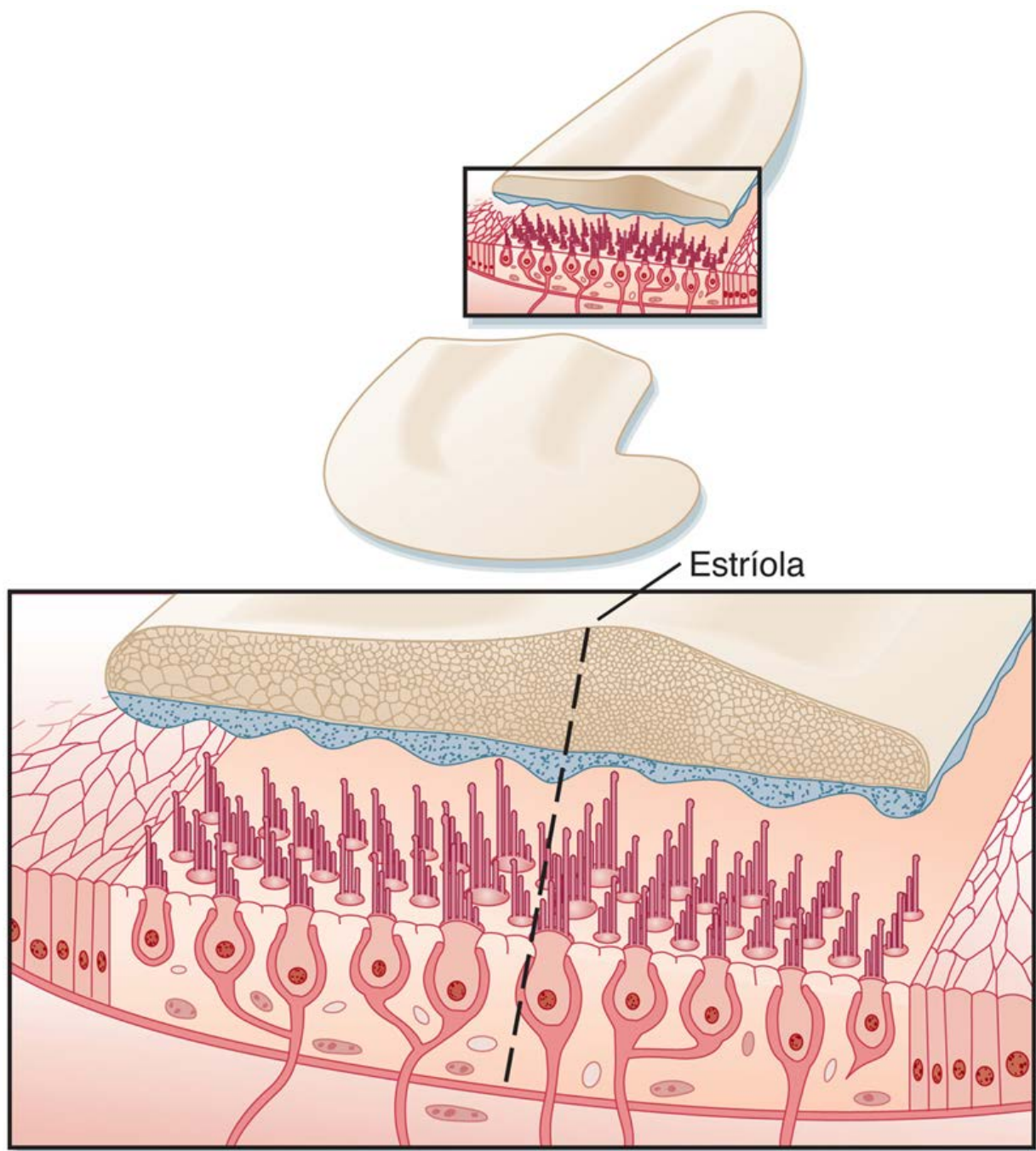


FIG. 8.25 Estrutura de um dos órgãos otolíticos, o sáculo. Observe a ordenada variação na orientação do cinocílio, bem como sua simetria em espelho com referência à estríola. (Redesenhada de Lindeman HH. Adv Otorhinolaringol 1973;20:405.)

Inervação dos Epitélios Sensoriais do Aparelho Vestibular

Os corpos celulares das fibras aferentes primárias do nervo vestibular estão localizados no gânglio vestibular (de Scarpa). Os neurônios são bipolares, e seus corpos celulares, bem como seus axônios, são mielinizados. Periféricamente, o nervo vestibular fornece ramos separados para cada um dos epitélios vestibulares; centralmente, acompanha os nervos coclear e facial quando eles entram no meato acústico interno do crânio.

Transdução Vestibular

Como as células pilosas cocleares, as células pilosas vestibulares são funcionalmente polarizadas e se acredita que o mecanismo de transdução seja semelhante. Quando os estereocílios se curvam em direção ao cílio mais longo (neste caso, o cinocílio), a condutância da membrana apical para cátions aumenta e, por causa da alta concentração de K^+ da endolinfa, o K^+ entra e a célula pilosa vestibular é despolarizada (Fig. 8.26). Inversamente, quando os cílios se curvam para longe do cinocílio, a célula pilosa é hiperpolarizada. A célula pilosa libera um neurotransmissor excitatório (glutamato ou aspartato) tonicamente para que a fibra aferente na qual faz sinapse tenha uma descarga mínima contínua em repouso. Quando as células pilosas são despolarizadas, mais neurotransmissores são liberados, e a taxa de descargas das fibras aferentes aumenta. Inversamente, quando as células pilosas são hiperpolarizadas, liberam-se menos neurotransmissores, e a taxa de descargas das fibras aferentes fica menor.

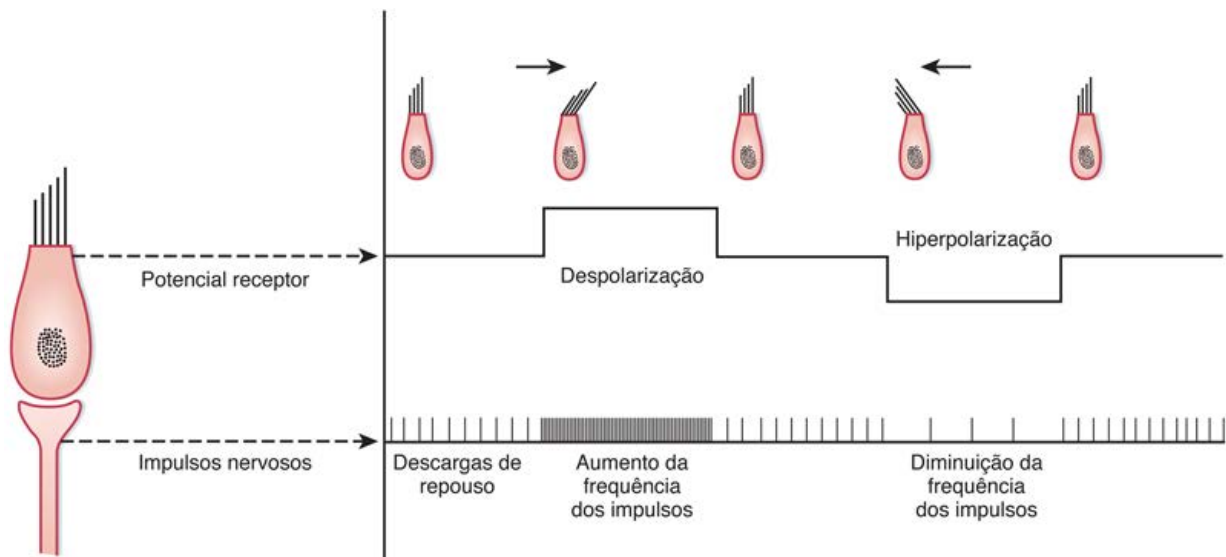


FIG. 8.26 Polarização Funcional das Células Pilosas Vestibulares. Quando os estereocílios se dobram em direção ao cinocílio, a célula pilosa é despolarizada e a fibra aferente é excitada. Quando os estereocílios se dobram para longe do cinocílio, a célula pilosa é hiperpolarizada e a descarga aferente se torna mais lenta ou **cessa**. (Redesenhada de Kandel ER, Schwartz JH. Principles of Neural Science. New York: Elsevier; 1981.)

Canais Semicirculares

As acelerações angulares da cabeça produzem um diminuto movimento da endolinfa com relação à cabeça (Fig. 8.27). Isso ocorre porque a inércia da endolinfa faz que ela resista à aceleração inicial do labirinto membranoso. Esse movimento empurra a cúpula, faz os cílios se curvarem e, conseqüentemente, muda as taxas de descargas das fibras aferentes vestibulares. Todos os cílios em uma dada crista ampular são orientados na mesma direção. No canal horizontal, os cílios são orientados em direção ao utrículo e, nas outras ampolas, são orientados afastando-se do utrículo.

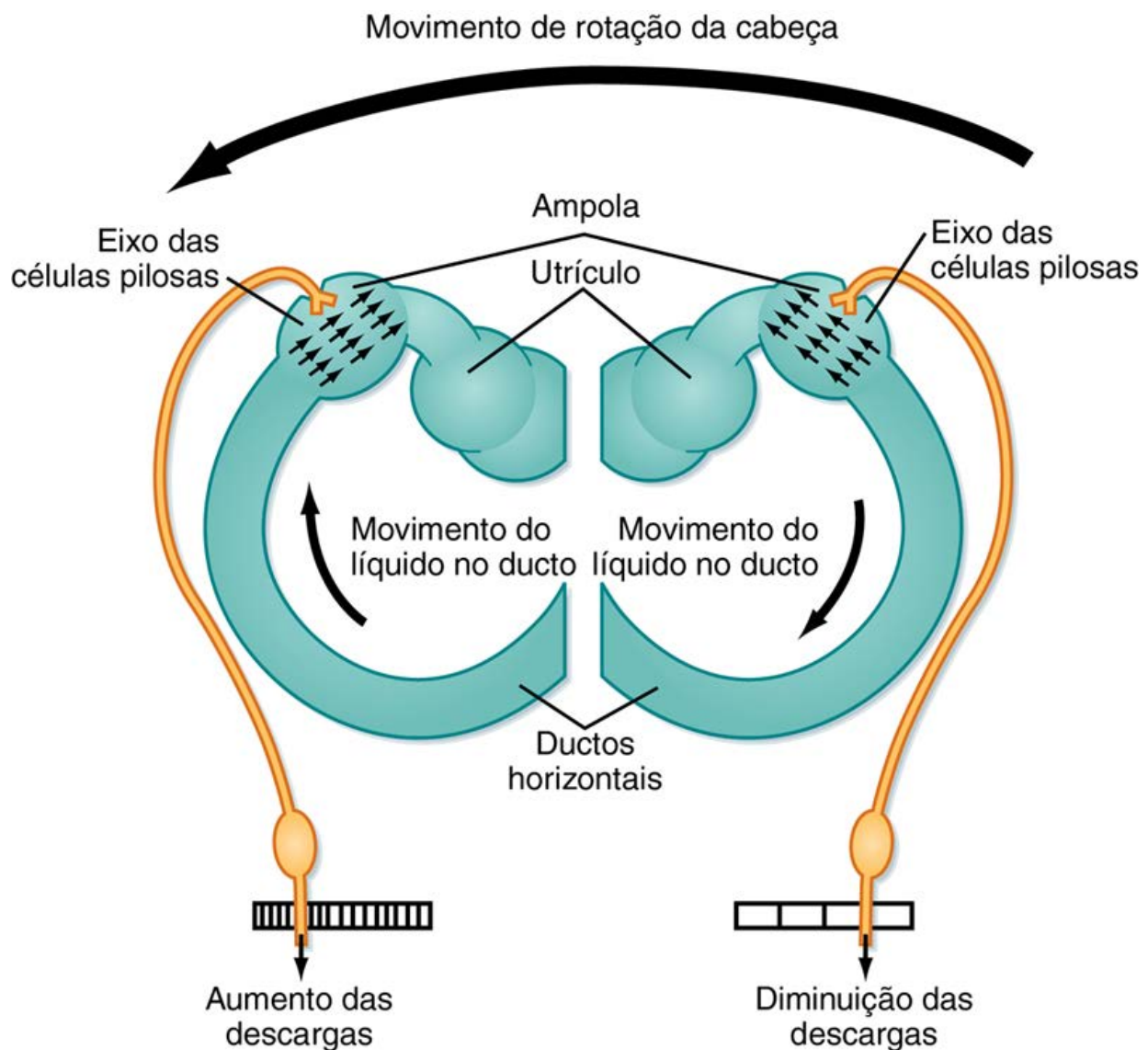


FIG. 8.27 Efeito do Movimento da Cabeça para a Esquerda sobre a Atividade das Fibras Aferentes Vestibulares que Inervam as Células Pilosas nos Canais Semicirculares Horizontais. A perspectiva na figura é a de cima da cabeça olhando para baixo. Neste caso, a rotação da cabeça (aceleração) para a esquerda causa pressão na endolinfa para a direita, e o resultado disso é o aumento da eferência do canal esquerdo e a diminuição da eferência do canal direito. As setas pequenas na ampola indicam a polaridade funcional das células pilosas. A seta curva grande no topo indica movimento da cabeça; as setas curvas menores indicam o movimento relativo da endolinfa.

O modo pelo qual a aceleração angular da cabeça afeta as descargas de fibras aferentes vestibulares é exemplificado pela atividade que se origina dos canais horizontais. A [Figura 8.27](#) mostra os canais horizontais e o utrículo vistos de cima com a cabeça girando (acelerando) para a esquerda. Quando começa a aceleração para a esquerda, a inércia da endolinfa nos canais horizontais aumenta a pressão da endolinfa para a direita. Isso faz que os cílios se dobrem nas células pilosas da ampola do canal horizontal esquerdo em direção ao utrículo e dobra os cílios do canal direito para longe do utrículo. Essas ações aumentam a taxa de disparos das fibras aferentes do lado esquerdo e diminuem as taxas de disparos das fibras aferentes do lado direito. Uma vez que a cabeça esteja se movendo em velocidade constante de rotação (sem aceleração), não haveria força sobre nenhuma das cúpulas e, portanto, as células pilosas de ambos os canais estariam disparando como o fazem em repouso. No entanto, quando cessa a rotação indicada, a inércia da endolinfa cria uma força sobre ambas as cúpulas, mas na direção oposta à causada pela aceleração original. Isso resulta em um aumento na taxa de descarga das fibras aferentes no lado direito e em uma diminuição da taxa de descarga no lado esquerdo. Esse efeito pós-rotatório tem importância funcional e clínica.

Órgãos Otolíticos

Diferentemente das células pilosas nas cristas ampulares, nem todas as células pilosas nos órgãos otolíticos estão orientadas na mesma direção. Em vez disso, são orientadas com relação a um sulco, a chamada *estriola*, ao longo do órgão otolítico ([Fig. 8.25](#)). No utrículo, as células pilosas em cada lado da estriola são polarizadas em direção à estriola, enquanto, no sáculo, são polarizadas para longe da estriola. Como a estriola em cada órgão otolítico é curvada, existem células pilosas com todas as orientações no plano da mácula ([Fig. 8.28](#)). Em qualquer orientação particular da cabeça, os cílios das células pilosas são dobrados em graus variáveis de acordo com sua orientação em relação ao vetor gravitacional. Isso resulta em um padrão particular de aferência dos órgãos otolíticos para o SNC. Quando a cabeça é inclinada em direção a uma nova

posição, muda a orientação das membranas otolíticas em relação ao vetor gravitacional, e os cílios das células pilosas se dobras de uma nova maneira. Essa alteração na curvatura dos cílios das células pilosas muda o padrão de aferência dos órgãos otolíticos para o SNC e cria uma sensação de movimento, bem como possivelmente desencadeia vários reflexos. De modo semelhante, uma aceleração linear causada por outras forças, como poderia ocorrer em uma queda ou na aceleração angular quando um carro faz uma curva (as acelerações angulares têm componentes centrípeto linear e tangencial instantâneo), também afeta a atividade dos órgãos otolíticos.

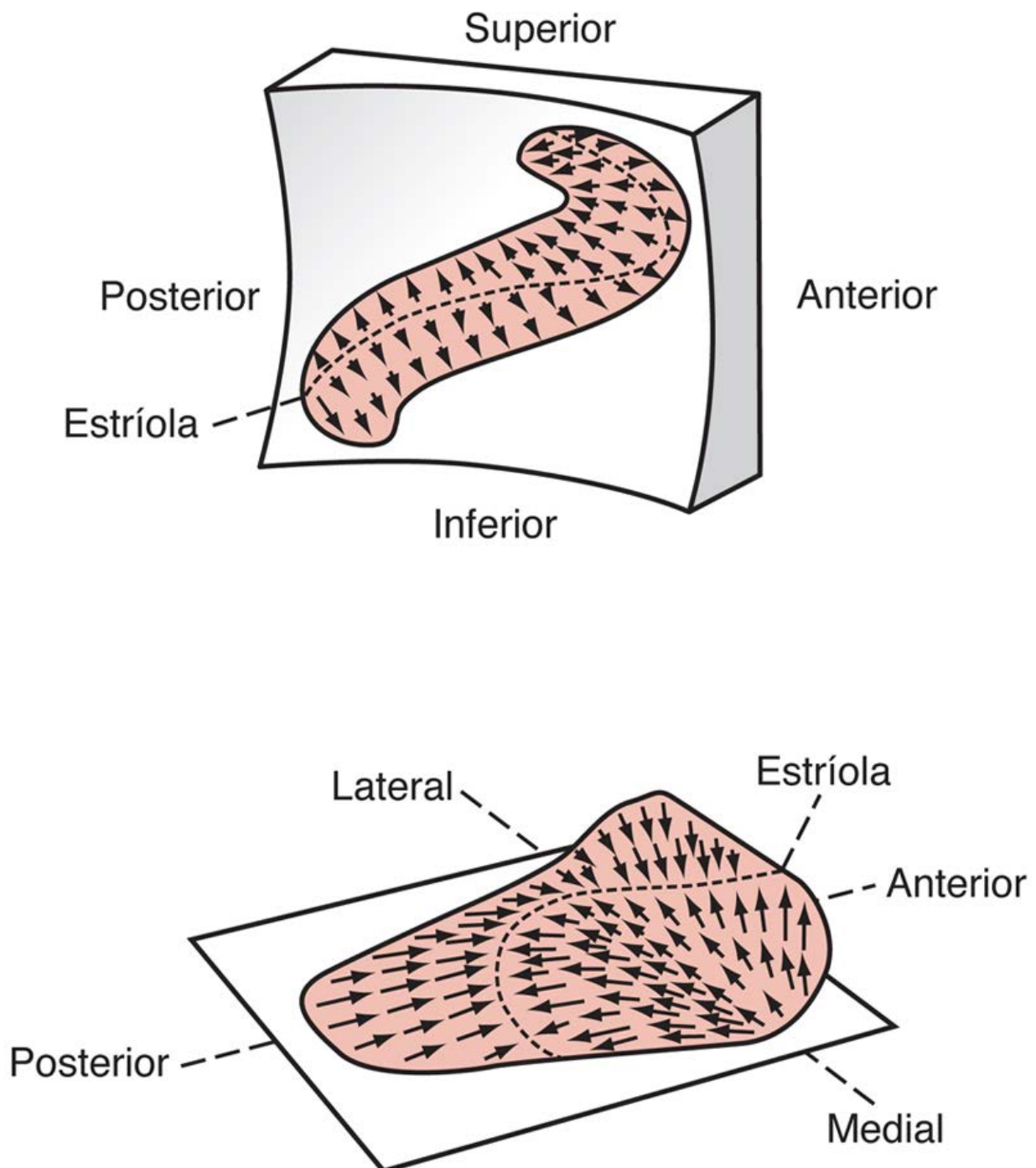


FIG. 8.28 Polarização Funcional das Células Pilosas nos Órgãos Otolíticos. A, O sáculo. B, O utrículo. Em cada caso, a estríola é indicada pela linha interrompida. (Redesenhada de Spoendlin HH. In: Wolfson RJ [ed]. The Vestibular System and Its Diseases. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1966.)



Na clínica

A irritação do labirinto vestibular, como a que acontece na doença de Ménière, pode resultar em conjugados desvios rítmicos dos olhos, seguidos por sacádicos de retorno rápidos. Essa condição é conhecida como nistagmo (Cap. 9). Esses movimentos oculares são acompanhados por uma sensação de vertigem e, muitas vezes, náuseas. O encéfalo interpreta

a diferença de aferência dos dois lados do sistema vestibular como um movimento da cabeça. A irritação (ou destruição) de um labirinto produz uma assimetria de aferência que resulta em movimento ocular anormal e associados efeitos psicológicos.

Vias Vestibulares Centrais

As fibras aferentes vestibulares projetam-se para o tronco encefálico através do nervo vestibular. Como foi previamente mencionado, os corpos celulares dessas fibras aferentes estão localizados no gânglio vestibular. Essas fibras aferentes primárias terminam nos núcleos vestibulares (Fig. 4.6D a E), que estão localizados na parte rostral do bulbo e caudal da ponte, e em regiões específicas do cerebelo, mais proeminentemente no nódulo.

Os núcleos vestibulares dão origem a várias projeções, inclusive as projeções através do fascículo longitudinal medial (Fig. 4.6C a E) para os núcleos oculomotores. Portanto, não causa surpresa o fato de que os núcleos vestibulares exerçam poderoso controle sobre os movimentos oculares (o reflexo vestibulo-ocular). Outras projeções dão origem aos tratos vestibulospinal lateral e medial, que, respectivamente, possibilitam a ativação dos músculos do tronco e do pescoço e, assim sendo, contribuem para o equilíbrio e os movimentos da cabeça (reflexo vestibulocólico). Existem vias vestibulares para o cerebelo, para a formação reticular e para o complexo vestibular contralateral, bem como para o tálamo. Por meio de uma projeção para o córtex cerebral, a via para o tálamo medeia a sensação consciente de atividade vestibular. Os reflexos vestibulares e os testes clínicos de função vestibular são descritos no [Capítulo 9](#).

Os Sentidos Químicos

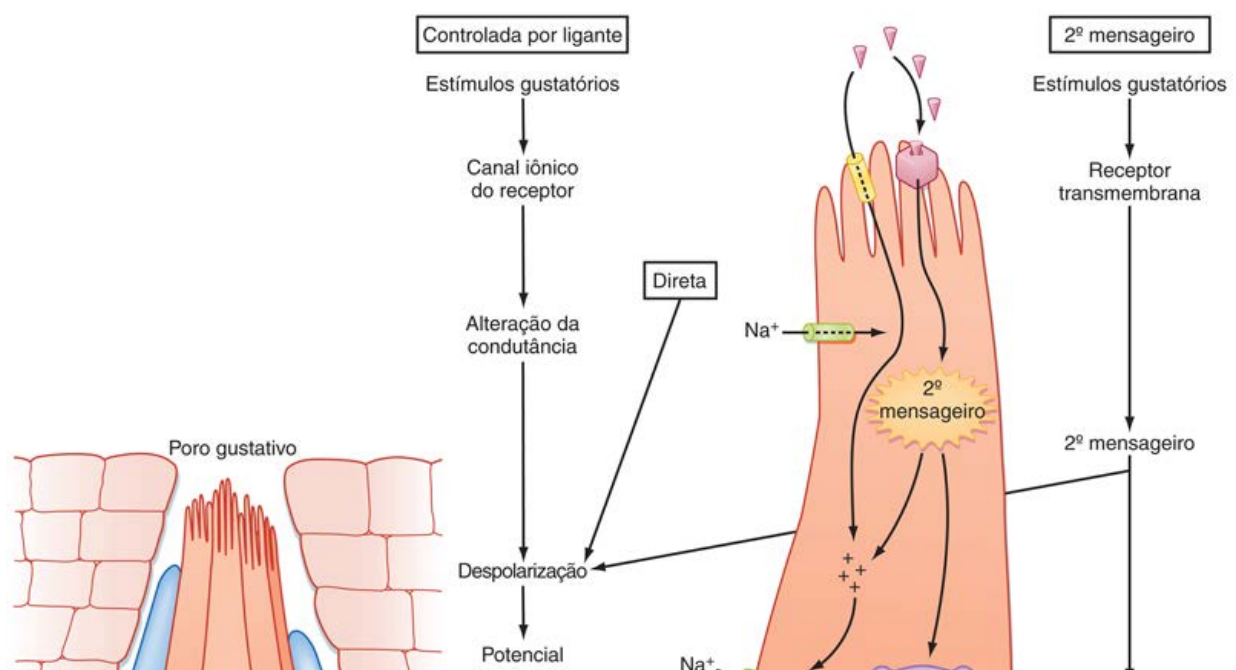
Os sentidos da gustação (paladar) e da olfação (cheiro) ajudam a detectar estímulos químicos presentes nos alimentos e bebidas ou no ar. Na evolução humana, esses sentidos químicos aparentemente não tiveram o valor que alguns dos outros sentidos têm para a sobrevivência, mas contribuem consideravelmente para a qualidade de vida e a seleção de alimentos, e são estimulantes importantes da digestão. Nos animais, os sentidos químicos têm maior valor biológico, e sua ativação provoca alguns comportamentos sociais, inclusive de acasalamento, territorialidade e alimentação.

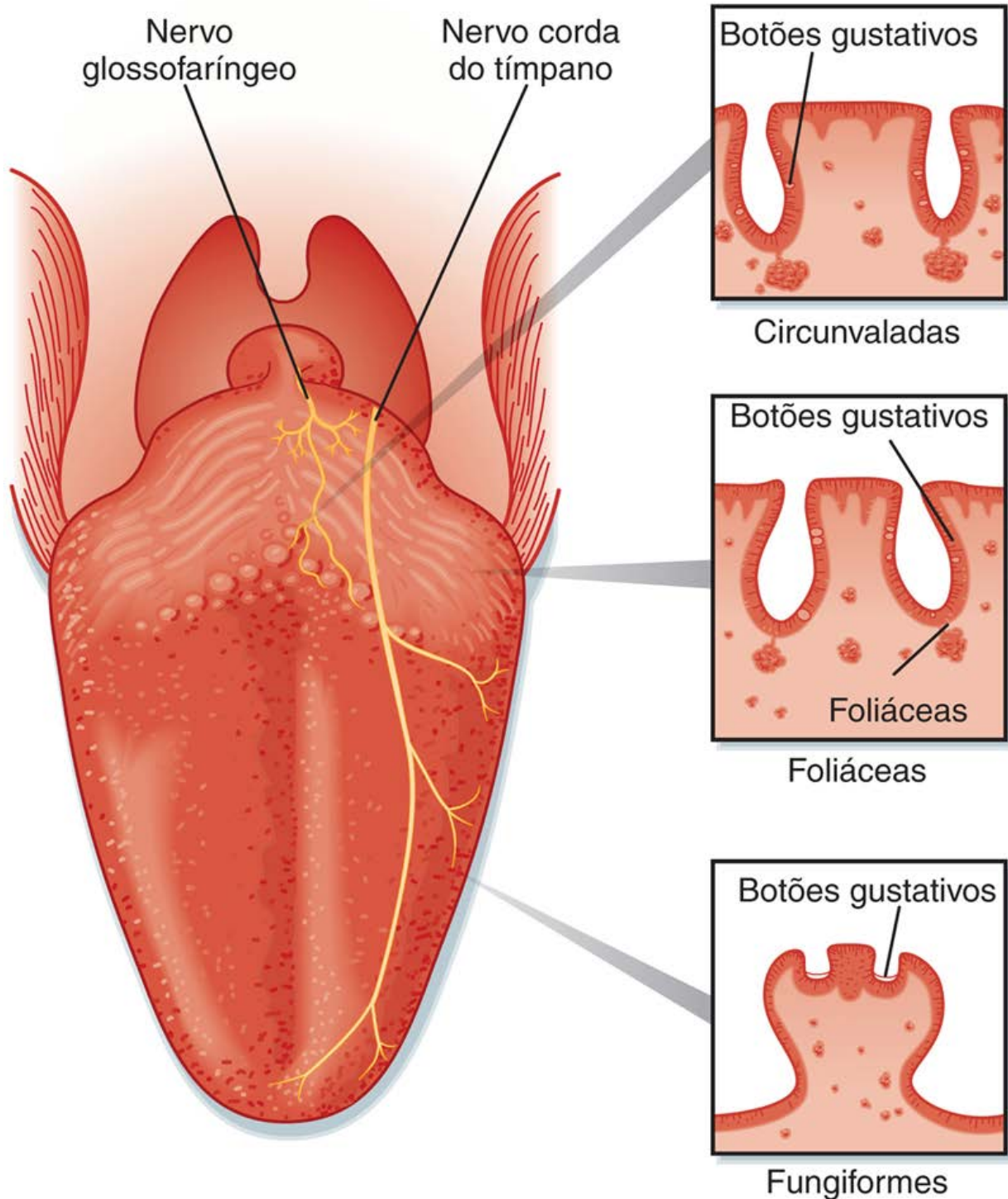
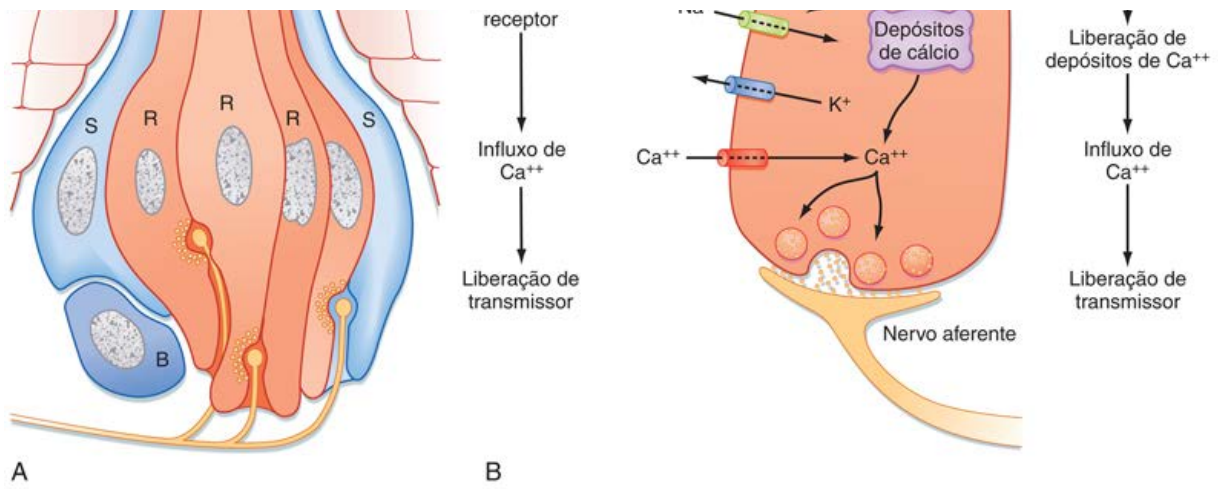
Gustação

Os estímulos que comumente conhecemos como sabores realmente são misturas de cinco qualidades gustativas elementares: salgado, doce, azedo, amargo e umami.^b Os estímulos gustativos particularmente efetivos em despertar essas sensações são, respectivamente, o cloreto de sódio, a sacarose, o ácido clorídrico, o quinino e o glutamato monossódico. O umami tem sido descrito como tendo um caráter proteináceo de carne.

Receptores Gustativos

A sensação gustativa depende da ativação de quimiorreceptores localizados nos botões gustativos. Um botão gustativo consiste em um grupo de 50 a 150 células de receptores, bem como de células de sustentação e células basais (Fig. 8.29A). As células quimiorreceptoras fazem sinapse em suas bases com fibras nervosas aferentes primárias, e seus ápices têm microvilos que se estendem em direção a um poro gustativo. As células quimiorreceptoras vivem cerca de 10 dias apenas. São continuamente substituídas por novas células quimiorreceptoras que se diferenciam das células basais localizadas perto da base do botão gustativo.





C

FIG. 8.29 A, Um botão gustativo é mostrado com o poro gustativo no topo e sua inervação abaixo. B, célula basal; R, células ciliadas dos receptores gustativos; S, células de sustentação. B, Célula do receptor gustativo

As moléculas quimiorreceptoras, cada uma especializada em um tipo de estímulo gustativo, assentam-se em microvilos das células dos quimiorreceptores e detectam moléculas que se difundem ao poro gustativo a partir do muco sobre a língua, parte do qual se origina de glândulas adjacentes aos botões gustativos. Alguns estímulos podem passar diretamente para dentro das células para despolarizá-la (Na^+ para salgado e H^+ para azedo) ou abrir canais de cátions para gerar um potencial receptor (também salgado e azedo), enquanto outros (sacarose, quinino e glutamato, para doce, amargo e umami) ativam um segundo mensageiro que pode abrir canais de cátions ou ativar diretamente depósitos intracelulares de Ca^{++} (Fig. 8.29B). Em cada caso, a despolarização do receptor resulta na liberação de um neurotransmissor excitatório e, consequentemente, de potenciais de ação na fibra nervosa aferente primária que são transmitidos ao SNC.

A codificação da gustação, contudo, não se baseia inteiramente na seletividade dos quimiorreceptores para as diferentes qualidades primárias porque cada célula responde a uma variedade de estímulos, embora mais intensamente a um. Como a maioria dos gostos naturais tem substâncias químicas que efetuam respostas a partir de alguns quimiorreceptores, o reconhecimento da qualidade do gosto parece depender da atividade padronizada de uma população de quimiorreceptores, cada um respondendo diferencialmente aos componentes do estímulo. A intensidade do estímulo se reflete na quantidade total de atividade evocada.

Distribuição e Inervação dos Botões Gustativos

Os botões gustativos se localizam em diferentes tipos de papilas gustativas encontradas na língua, no palato, na faringe e na laringe. Os tipos de papilas gustativas são as papilas fungiformes e foliáceas nas faces anterior e lateral, respectivamente, da língua e as papilas circunvaladas na base da língua (Fig. 8.29C). As papilas circunvaladas podem conter várias centenas de botões gustativos. A língua dos humanos pode ter vários milhares de botões gustativos. A sensibilidade de diferentes regiões da língua para diferentes qualidades de gostos varia discretamente porque os botões gustativos que respondem a cada tipo de gosto se distribuem amplamente. Três nervos cranianos inervam os botões gustativos. O ramo corda do tímpano do nervo facial (NC VII) inerva os botões gustativos nos dois terços anteriores da língua, e o nervo glossofaríngeo (NC IX) inerva os botões gustativos no terço posterior da língua (Fig. 8.29C). O nervo vago (NC X) inerva alguns botões gustativos na laringe e na parte superior do esôfago.

Vias Centrais da Gustação

Os corpos celulares das fibras gustativas nos nervos cranianos VII, IX e X localizam-se nos gânglios geniculado, petroso e nodoso, respectivamente. Os processos centrais das fibras aferentes entram no bulbo, juntam-se ao trato solitário e fazem sinapse no núcleo do trato solitário (Fig. 4.6D e E). Em alguns animais, inclusive em várias espécies de roedores, os neurônios gustativos de segunda ordem do núcleo solitário se projetam rostralmente para o núcleo parabraquial ipsilateral. O núcleo parabraquial então se projeta para a parte com células pequenas (parvocelular) do núcleo ventroposterior medial (VPMpc) do tálamo. Nos macacos, o núcleo solitário se projeta diretamente para o núcleo VPMpc. O núcleo VPMpc se conecta a duas áreas gustatórias diferentes do córtex cerebral: uma na área da face do córtex S1 e a outra na ínsula. Uma característica incomum da via gustatória central é ser predominantemente não cruzada (diferentemente das vias somatossensoriais centrais, que são predominantemente cruzadas).

Olfacção

A sensação do olfato é muito mais desenvolvida em alguns animais (animais macrosmáticos) do que nos humanos. A capacidade dos cães de rastrear outros animais com base no odor é legendaria, assim como o uso de feromônios por insetos para atrair companheiros. No entanto, a olfacção contribui para a vida emocional dos humanos, e os odores podem efetivamente evocar lembranças. Também ajuda as pessoas a evitarem consumir alimento estragado e a detectar situações perigosas. Por exemplo, um odorante desagradável é acrescentado ao gás natural incolor e inodoro para que as pessoas possam facilmente detectar um vazamento.

O odor tem mais qualidades primárias do que o gosto.^c Até 1.000 receptores de odores diferentes são codificados no genoma humano e, embora apenas aproximadamente 350 tipos sejam funcionais, representam a maior população de receptores acoplados a proteínas G no genoma. A mucosa olfatória também contém receptores somatossensoriais do nervo trigêmeo. Ao realizar testes clínicos de olfacção, os médicos precisam evitar ativar esses receptores somatossensoriais com estímulos térmicos ou nocivos, como a amônia usada nos “sais de cheiro”.

Receptores Olfatórios

As células quimiorreceptoras olfatórias se localizam na mucosa olfatória, uma parte especializada da nasofaringe. Os quimiorreceptores olfatórios são células nervosas bipolares (Fig. 8.30). Os cílios imóveis na superfície apical dessas células contêm quimiorreceptores que detectam substâncias químicas odorantes dissolvidas na camada de muco que os cobre. Do lado oposto, a célula projeta um axônio não mielinizado que se une a outros filamentos do nervo olfatório e penetra na base do crânio através de aberturas na placa cribiforme do osso etmoide. Esses nervos olfatórios fazem sinapse no bulbo

olfatório, uma parte do hemisfério cerebral localizada na base da cavidade craniana imediatamente abaixo do lobo frontal (Fig. 8.31).

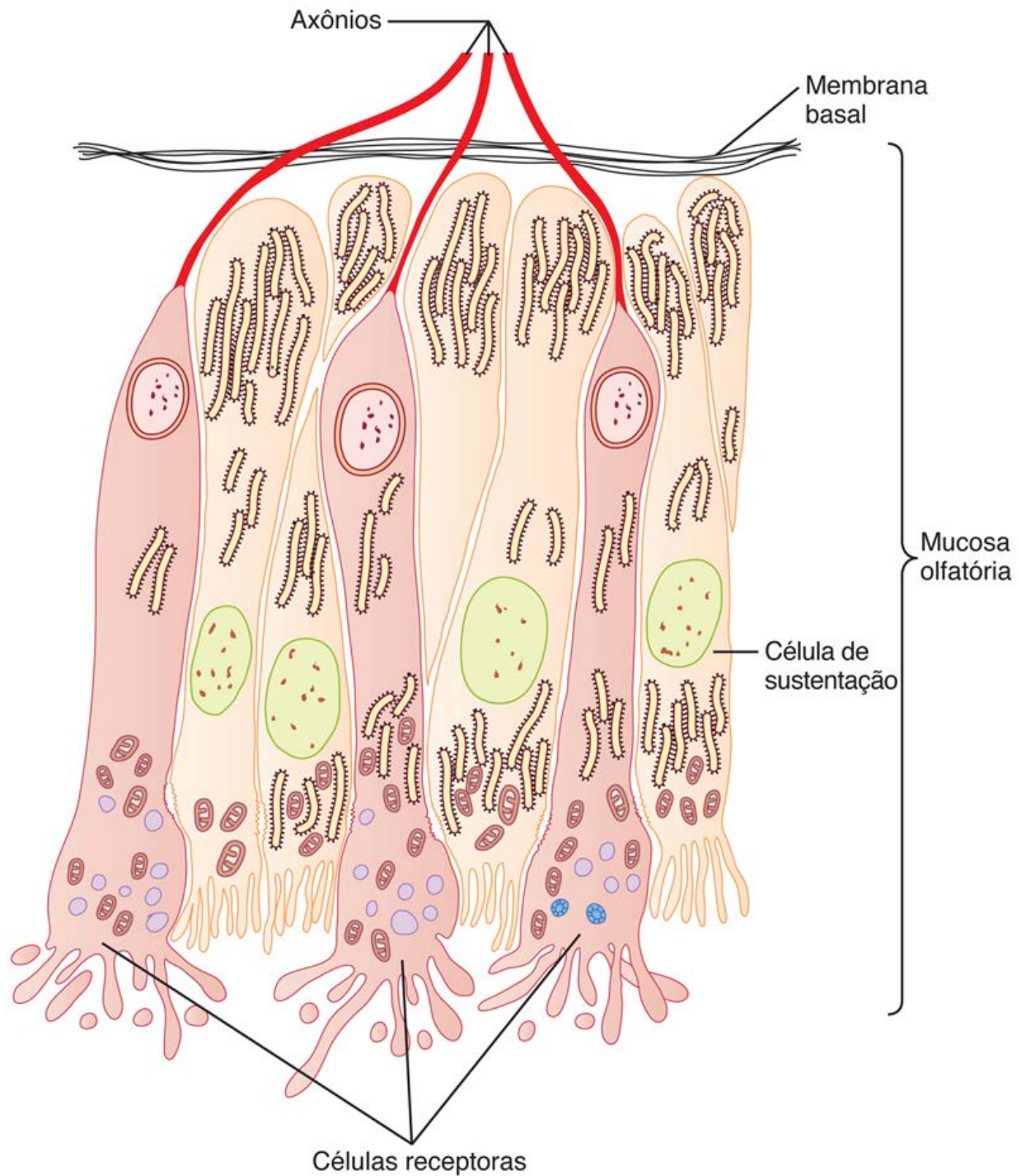


FIG. 8.30 Quimiorreceptores olfatórios e células de sustentação. (Redesenhada de Lorenzo AJD. In: Zotterman Y [ed]. Olfaction and Taste. Elmsford, NY: Pergamon; 1963.)

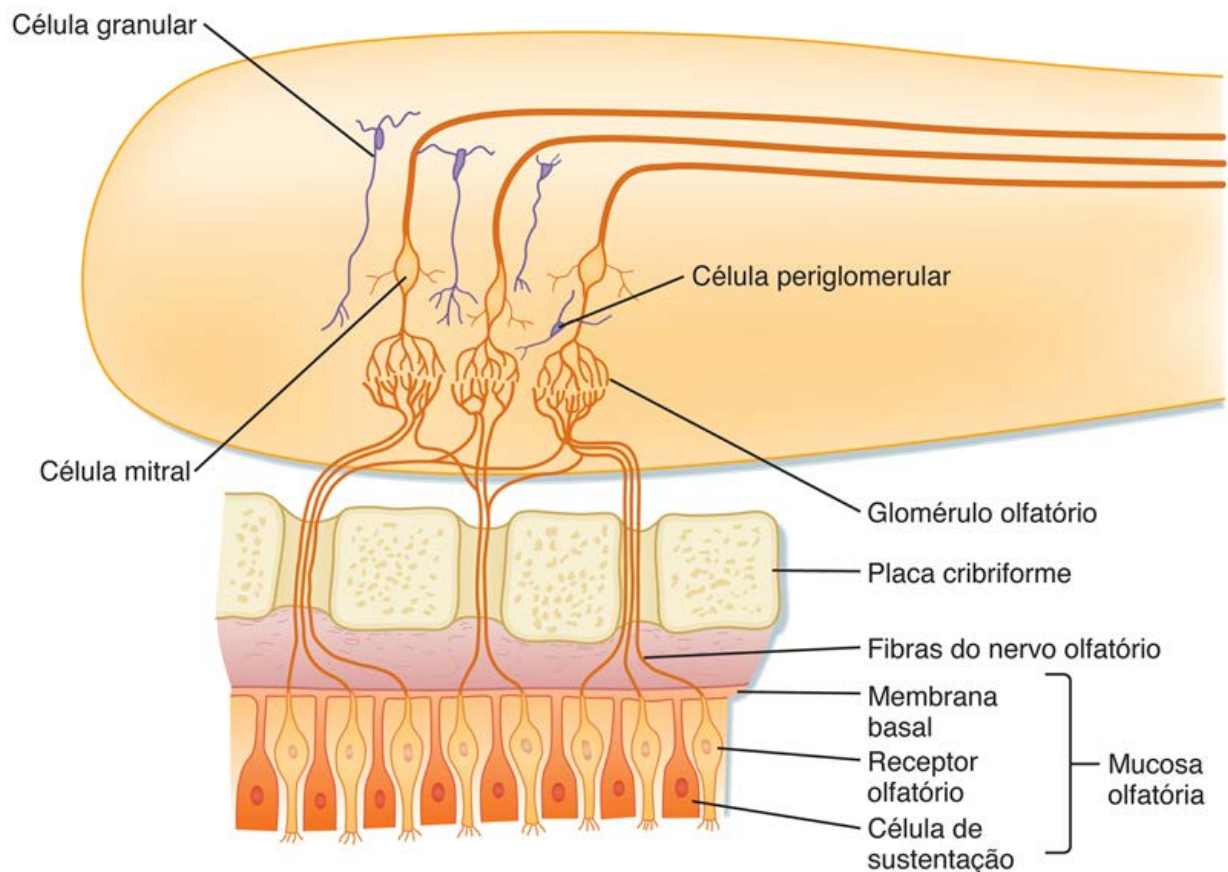


FIG. 8.31 Desenho de um Corte Sagital através de um Bulbo Olfatório Mostrando Terminações das Células Quimiorreceptoras Olfatórias nos Glomérulos Olfatórios e os Neurônios Intrínsecos do Bulbo Olfatório. Os axônios das células mitrais são mostrados saindo pelo trato do bulbo olfatório à direita. (Modificada de House EL, Pansky B. A Functional Approach to Neuroanatomy, 2ª ed. New York; McGraw-Hill; 1967.)

Os humanos têm aproximadamente 10 milhões de quimiorreceptores olfatórios. Como as células da gustação, os quimiorreceptores olfatórios têm curta duração da vida (aproximadamente 60 dias) e também são continuamente substituídos. No entanto, as células receptoras olfatórias são neurônios verdadeiros e, como tal, são os únicos neurônios continuamente regenerados durante a vida.

A mucosa olfatória é exposta a moléculas odorantes por correntes de ar ventilatórias ou a partir da cavidade oral durante a alimentação. Cheirar aumenta o influxo de odorantes. Estes se ligam temporariamente no muco a uma proteína de ligação olfatória secretada por uma glândula na cavidade nasal.

A codificação olfatória se assemelha à codificação gustativa, pois a maioria dos odores naturais é complexa e consiste em muitas moléculas que excitam ampla variedade de quimiorreceptores olfatórios. A codificação para um determinado odor percebido depende das respostas de muitos quimiorreceptores olfatórios, e a potência do odorante é representada pela quantidade total de atividade neural aferente.

Vias Centrais

A sinapse inicial da via olfatória se localiza no bulbo olfatório, que é uma parte especializada do córtex cerebral localizada no lado inferior do lobo frontal. Contém células mitrais, interneurônios (células granulares; células periglomerulares) e grupamentos sinápticos específicos (glomérulos; Fig. 8.31), onde as fibras aferentes olfatórias interagem com os últimos. Quando as fibras aferentes olfatórias chegam ao bulbo olfatório a partir da mucosa olfatória, ramificam-se quando se aproximam de um glomérulo olfatório para fazer sinapse nos dendritos de células mitrais. Cada glomérulo é o alvo de milhares de fibras aferentes olfatórias, mas todas as fibras aferentes para um único glomérulo transmitem informações de um só tipo de receptor olfatório. Isso é muito notável porque as células dos receptores olfatórios vão sendo regeneradas continuamente, e novos axônios precisam, portanto, navegar em seu caminho em direção ao glomérulo correto.

As células granulares e periglomerulares são interneurônios inibitórios. Formam sinapses recíprocas dendrodendríticas com os dendritos das células mitrais. A atividade em uma célula mitral despolariza essas células inibitórias, e estas, por sua vez, inibem os glomérulos originais e adjacentes. Como cada glomérulo é especializado em ser o alvo de fibras aferentes para uma combinação diferenciada de qualidades de odor, esse parece ser um modo de potencializar o contraste de estímulos, o que é bem semelhante ao modo como as células horizontais fazem na retina. Além disso, oferece um mecanismo para a adaptação à estimulação contínua.

Os axônios das células mitrais saem do bulbo olfatório e entram nos tratos olfatórios. A partir daí, as conexões olfatórias se tornam altamente complexas. Nos tratos olfatórios, há um núcleo chamado núcleo olfatório anterior, que recebe aferência do bulbo olfatório e se projeta para o bulbo olfatório contralateral através da comissura anterior. À medida que cada trato olfatório se aproxima da base do encéfalo, separa-se em estrias olfatórias lateral e medial. Os axônios da

estria olfatória lateral fazem sinapse no córtex olfatório primário, que inclui o córtex pré-piriforme (e, em muitos animais, o lobo piriforme). A estria olfatória medial inclui projeções para a amígdala, bem como para o prosencéfalo basal. Essas estruturas são partes do sistema límbico ou estão diretamente conectadas a ele (Cap. 10).

Deve-se mencionar que a via olfatória é o único sistema sensorial que não tem uma retransmissão sináptica obrigatória no tálamo antes de os sinais chegarem ao córtex. No entanto, as informações olfatórias, de fato, chegam ao núcleo mediodorsal do tálamo e são então transmitidas ao córtex pré-frontal e orbitofrontal. Os papéis funcionais da olfação, além da percepção consciente de odores, incluem fornecer grande parte das sutilezas do paladar, potencializando a estreita faixa de receptores gustativos com o amplo repertório dos receptores olfatórios. Além disso, por meio de suas íntimas conexões com estruturas límbicas e, por extensão, hipotalâmicas, oferece aferência para mecanismos subconscientes relacionados com emoções, memória e comportamento sexual.



Na clínica

A olfação, em geral, não é avaliada em um exame neurológico de rotina. No entanto, ela pode ser testada pedindo-se ao paciente para inalar e identificar um odorante. Uma narina deve ser examinada a cada vez enquanto a outra narina é ocluída. Odores fortes, como a amônia, devem ser evitados porque também ativam as fibras do nervo trigêmeo. A sensação da olfação pode ser perdida (anosmia) depois de uma fratura da base do crânio ou depois da lesão de um ou de ambos os bulbos ou tratos olfatórios por um tumor (como um meningioma do sulco olfatório). Uma concussão pode causar anosmia porque o movimento súbito do encéfalo dentro do crânio pode cortar as pequenas fibras amielínicas do nervo olfatório. Uma aura de um odor desagradável, muitas vezes o odor de borracha queimando, ocorre durante as crises uncinadas, que são crises epilépticas que se originam no lobo temporal medial.

Pontos-Chave

1. A luz entra no olho através da córnea e do cristalino, e é focalizada na retina, que reveste a parte posterior do olho. A córnea é a superfície refrativa mais potente, mas o cristalino tem um poder de refração variável que permite que imagens de objetos próximos sejam focalizadas na retina. A íris regula a profundidade do campo e a quantidade de luz que entra no olho.
2. Os segmentos externos das células fotorreceptoras transduzem luz. Os fotorreceptores fazem sinapse em células bipolares da retina, as quais, por sua vez, fazem sinapse em outros interneurônios e em células ganglionares. As células ganglionares se projetam para o encéfalo através do nervo óptico. O disco óptico, onde o nervo óptico sai da retina, não contém fotorreceptores e, portanto, é um ponto cego. As partes da retina com o mais alto grau de resolução espacial são a fóvea e a mácula em torno.
3. Os bastonetes têm alta sensibilidade, não discriminam entre as cores e funcionam melhor sob baixos níveis de luminosidade. Os cones têm sensibilidade mais baixa, porém resolução espacial mais alta. A visão colorida depende dos três tipos de cones que têm diferentes sensibilidades espectrais.
4. Células bipolares e muitas células ganglionares têm campos receptivos concêntricos com organização centro ON/periferia OFF ou centro OFF/periferia ON. As células horizontais são responsáveis pelo antagonismo centro-periferia. As células fotorreceptoras, bipolares e horizontais respondem à estimulação por meio da modulação de seu potencial de membrana e de sua liberação de neurotransmissores, mas as células ganglionares respondem por meio da geração de potenciais de ação.
5. Os axônios das células ganglionares na retina temporal se projetam para o encéfalo ipsilateral; os da retina nasal cruzam-se no quiasma óptico. Como o cristalino inverte a imagem que cai na retina, cada lado do campo visual é projetado no lado contralateral do encéfalo para ambos os olhos. No núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo, a aferência de cada olho termina em camadas separadas, e as células ganglionares M (sensíveis ao movimento) e P (sensíveis a detalhes e cores) se projetam também para camadas separadas.
6. O NGL se projeta para o córtex visual primário (estriado) por meio da radiação óptica e termina principalmente na camada 4, onde há um mapa retinotópico organizado. As informações de cada olho são mapeadas em pontos adjacentes alternados para criar colunas de dominância ocular que se estendem verticalmente no córtex. Os neurônios do córtex estriado fora da camada 4 respondem melhor a estímulos de barras ou bordas orientadas de modo particular. As células que “preferem” uma orientação em particular do estímulo são agrupadas em colunas de orientação.
7. As áreas visuais extrastriadas têm diferentes funções. Algumas no córtex inferotemporal são influenciadas principalmente pelas células P e servem para a detecção de formas, visão colorida e discriminação de faces. As células M influenciam as regiões do córtex temporal médio e parietal, que servem para a detecção de movimento e o controle de movimentos oculares.
8. Um tom puro se caracteriza em termos de sua amplitude, frequência e fase. Sons naturais são combinações de tons puros. A pressão sonora é medida em decibéis (dB) com relação a um nível de referência.

9. A pina e o meato acústico externo transmitem ondas sonoras originadas no ar à membrana timpânica. Os três pequenos ossos (ossículos) da orelha média transmitem as vibrações da membrana timpânica à janela oval da orelha interna cheia de líquido. A audição é mais sensível para sons de aproximadamente 3.000 Hz por causa das dimensões do meato acústico externo e da mecânica dos ossículos.
10. A cóclea da orelha interna tem três compartimentos principais: a rampa vestibular, a rampa timpânica e a rampa média interposta (ducto coclear). O ducto coclear é limitado, em um lado, pela membrana basilar, na qual se situa o órgão espiral, o mecanismo de transdução do som.
11. Quando a membrana basilar oscila em resposta a ondas de pressão introduzidas na rampa vestibular na janela oval, os estereocílios das células pilosas do órgão espiral ficam sujeitos a forças laterais, que abrem ou fecham canais de K^+ dos mecanorreceptores. Isso resulta em uma alteração da condutância da membrana que modula a liberação de neurotransmissores para as fibras do nervo coclear.
12. Os sons de alta frequência ativam melhor as células pilosas perto da base da cóclea, e os sons com baixa frequência ativam melhor as células perto do ápice. Tal organização tonotópica também está presente nas estruturas auditivas centrais, inclusive nos núcleos cocleares, complexo olivar superior, colículo inferior, núcleo geniculado medial e córtex auditivo primário.
13. O processamento auditivo em muitos locais na via auditiva central contribui para a localização do som, a análise da frequência e da intensidade, e o reconhecimento da fala.
14. O aparelho vestibular faz parte da orelha interna. Possui três canais semicirculares (horizontal, anterior e posterior) e dois órgãos otolíticos (utrículo e sáculo) a cada lado. Eles transduzem, respectivamente, acelerações angulares e lineares da cabeça. Os três canais semicirculares são mutuamente ortogonais, de modo que podem diferenciar a aceleração angular da cabeça em torno de qualquer eixo de rotação.
15. Em cada canal semicircular, há células pilosas sensoriais cujos cílios se estendem a uma cúpula, que bloqueia o corte transversal do canal cheio de endolinfa. A aceleração angular da cabeça desloca a endolinfa e a cúpula, dobrando os cílios. Se os estereocílios se dobrarem em direção ao cinocílio, a célula pilosa é despolarizada, o que causa um aumento na taxa de descargas na fibra aferente.
16. Nos órgãos otolíticos, os cílios se projetam para uma membrana otolítica. A aceleração da cabeça, como durante o movimento linear, ou a alteração na posição com relação à gravidade desloca a membrana otolítica (por causa da massa dos otólitos) e muda os padrões de descarga das células pilosas, dependendo de sua orientação.
17. As vias vestibulares centrais incluem conexões aferentes aos núcleos vestibulares e ao cerebelo. A ativação das fibras aferentes vestibulares é detectada pelo encéfalo como uma aceleração da cabeça ou uma mudança de posição e é retransmitida por meio dos núcleos vestibulares a vias que medeiam movimentos oculares compensatórios, movimentos cervicais e ajustes de postura.
18. Os botões gustativos contêm células quimiorreceptoras dispostas em torno de um poro gustativo. Os botões gustativos estão localizados em vários tipos de papilas na língua, na faringe e na laringe. Cinco tipos de células receptoras da gustação detectam as cinco qualidades elementares de gosto: salgado, doce, azedo, amargo e umami. Sabores complexos são sinalizados pela atividade padronizada de várias classes de receptores da gustação e por uma correlação central com a aferência olfatória acompanhante.
19. As fibras gustativas aferentes fazem sinapse no núcleo do trato solitário. A retransmissão talâmica se faz por uma parte do núcleo ventroposterior medial às áreas receptoras da gustação localizadas no córtex S1 e na ínsula.
20. Os odores são detectados por células quimiorreceptoras olfatórias, que são continuamente regeneradas na mucosa olfatória. Essas células são neurônios verdadeiros dotados com um amplo conjunto de receptores acoplados a proteínas G que possibilitam a detecção de centenas de moléculas de odores.
21. Axônios olfatórios individuais se projetam para os glomérulos olfatórios, que são específicos para cada tipo de estímulo, no bulbo olfatório. Eles fazem sinapse nos dendritos das células mitrais, que têm sinapse recíproca com interneurônios inibitórios. Essa organização sináptica no glomérulo é subjacente à adaptação ao estímulo e à potencialização do contraste.

Leitura Adicional

Squire L, Berg D. Fundamental Neuroscience. 4th ed. New York: Academic Press; 2012.

^a A dioptria é uma unidade de medida de poder óptico igual à recíproca do comprimento focal medido em metros. Desse modo, é uma unidade de comprimento recíproco, e uma lente 2 D traria raios paralelos de luz ao foco em uma distância de 0,5 m.

^b Atualmente, está sendo debatida a existência de um sexto gosto, o de gordura (ácidos graxos livres).

^c A percepção consciente de sabor, particularmente o de alimentos, é resultado de aferências olfatória e gustatória com base no odor diretamente inalado, no gosto do alimento ao ser macerado na boca, e no odor retrorrenal de moléculas voláteis liberadas por maceração e que sobem à cavidade nasal a partir

da faringe.

Organização da Função Motora

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. O que é um motoneurônio e qual é a diferença entre os motoneurônios α e γ ?
2. O que é uma unidade motora? Como o “princípio do tamanho” se aplica ao recrutamento organizado das unidades motoras?
3. O que é um reflexo e por que os reflexos são úteis para os conhecimentos clínico e científico?
4. Quais informações sobre o estado do músculo são detectadas pelos fusos musculares e quais fibras aferentes transmitem tais informações ao sistema nervoso central (SNC)?
5. Como os motoneurônios γ modulam as respostas do fuso muscular?
6. Quais são as vias e funções dos reflexos espinais básicos?
7. O que é um gerador de padrão central e para quais tipos de movimento ele pode ser usado?
8. O que distingue as vias descendentes mediais e laterais no controle motor?
9. O que é rigidez de descerebração e quais são suas implicações para o controle do tônus muscular?
10. O que distingue as áreas motoras corticais entre si?
11. Quais parâmetros motores são codificados na atividade dos neurônios no córtex motor?
12. Como a organização dos sistemas aferentes de fibras musgosas e olivocerebelares (trepadeiras) para o cerebelo difere em suas origens, topografia e conexões sinápticas.
13. Qual é a relação geométrica entre os principais elementos celulares do córtex cerebelar?
14. O que são os potenciais simples e complexos nas células de Purkinje?
15. O que são as vias direta e indireta nos núcleos da base e como sua atividade influencia o movimento?
16. Como o equilíbrio de atividade entre as vias direta e indireta é alterado na doença de Parkinson e na doença de Huntington?
17. Como os reflexos vestibulo-ocular e optocinético agem para estabilizar o olhar? Como eles se complementam?
18. Quais são os papéis dos movimentos sacádicos e dos movimentos de perseguição no rastreamento visual?
19. O que é nistagmo e quais os tipos de estimulação sensorial que podem produzir o nistagmo em um indivíduo normal?

20. Qual é a organização somatotópica das diferentes regiões do SNC envolvidas no controle motor.

Os movimentos são o principal modo pelo qual os humanos interagem com o mundo. A maioria das atividades — inclusive os movimentos de correr, pegar, comer, conversar, escrever e ler —, em última análise, envolve atos motores. Desse modo, o controle motor é uma tarefa importante do sistema nervoso central (SNC) e, do ponto de vista da evolução, provavelmente é a razão de os sistemas nervosos terem surgido. Não causa surpresa o fato de que grande parte do SNC é dedicado ao controle motor, que pode ser definido como a geração de sinais para coordenar a contração da musculatura do corpo e da cabeça, seja para manter uma postura ou para fazer um movimento (transição entre duas posturas).

Como grande parte do sistema nervoso está envolvida no controle motor, uma lesão ou uma doença do sistema nervoso muitas vezes resultam em anormalidades motoras. Por outro lado, sintomas motores específicos ajudam a determinar a localização da região lesada ou com mau funcionamento; desse modo, a avaliação da função motora é uma ferramenta clínica importante.

Neste capítulo, descreve-se cada área principal do SNC envolvida no controle motor, iniciando com a medula espinal e continuando com o tronco encefálico, o córtex cerebral, o cerebelo e os núcleos da base. Os movimentos oculares são discutidos no final do capítulo por causa de sua importância e dos circuitos especializados envolvidos em sua geração. Cada área do SNC é descrita em separado; entretanto, as regiões do SNC não funcionam isoladamente, e a maioria dos movimentos resulta da ação coordenada de várias regiões encefálicas. Por exemplo, mesmo os reflexos espinais, que são mediados por circuitos locais na medula espinal, podem ser modificados por comandos motores descendentes, e virtualmente todos os movimentos voluntários, que se originam da atividade cerebral, são, em última análise, gerados pela ativação dos circuitos medulares (ou núcleos análogos no tronco encefálico para músculos na cabeça e na face).

Princípios de Organização da Medula Espinal

A medula espinal tem forma cilíndrica, na qual a substância branca está localizada superficialmente e a substância cinzenta é encontrada mais profundamente em relação à substância branca. A substância cinzenta forma uma coluna contínua que percorre o comprimento da medula. No entanto, as raízes nervosas que entram e saem da medula espinal formam feixes nervosos separados que estabelecem a base para a denominação de níveis específicos (segmentos) da medula espinal (8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacrais e 1 coccígeo). Vista em corte transversal, a coluna da substância cinzenta tipicamente tem uma forma de “H” ou borboleta. As “asas de borboleta” se dividem em cornos posterior e anterior separados por uma zona intermediária ([Fig. 9.1](#)) (em alguns níveis medulares, também está presente um pequeno corno lateral; [Cap. 11](#)). O corno anterior é onde se encontram os motoneurônios e, desse modo, tem primariamente uma função motora. Ao mesmo tempo, é o alvo principal das vias motoras descendentes do encéfalo. Diferentemente, o corno posterior é o principal receptor das informações sensoriais que chegam e a fonte principal das vias sensoriais ascendentes (p. ex., o trato espinotalâmico; [Cap. 7](#)). A descrição da função motora da medula espinal, portanto, começa com as propriedades dos motoneurônios e sua organização no corno anterior. Princípios de organização semelhantes se mantêm para os núcleos dos nervos cranianos envolvidos no controle da musculatura da cabeça e da face (p. ex., os núcleos facial e motor do trigêmeo).

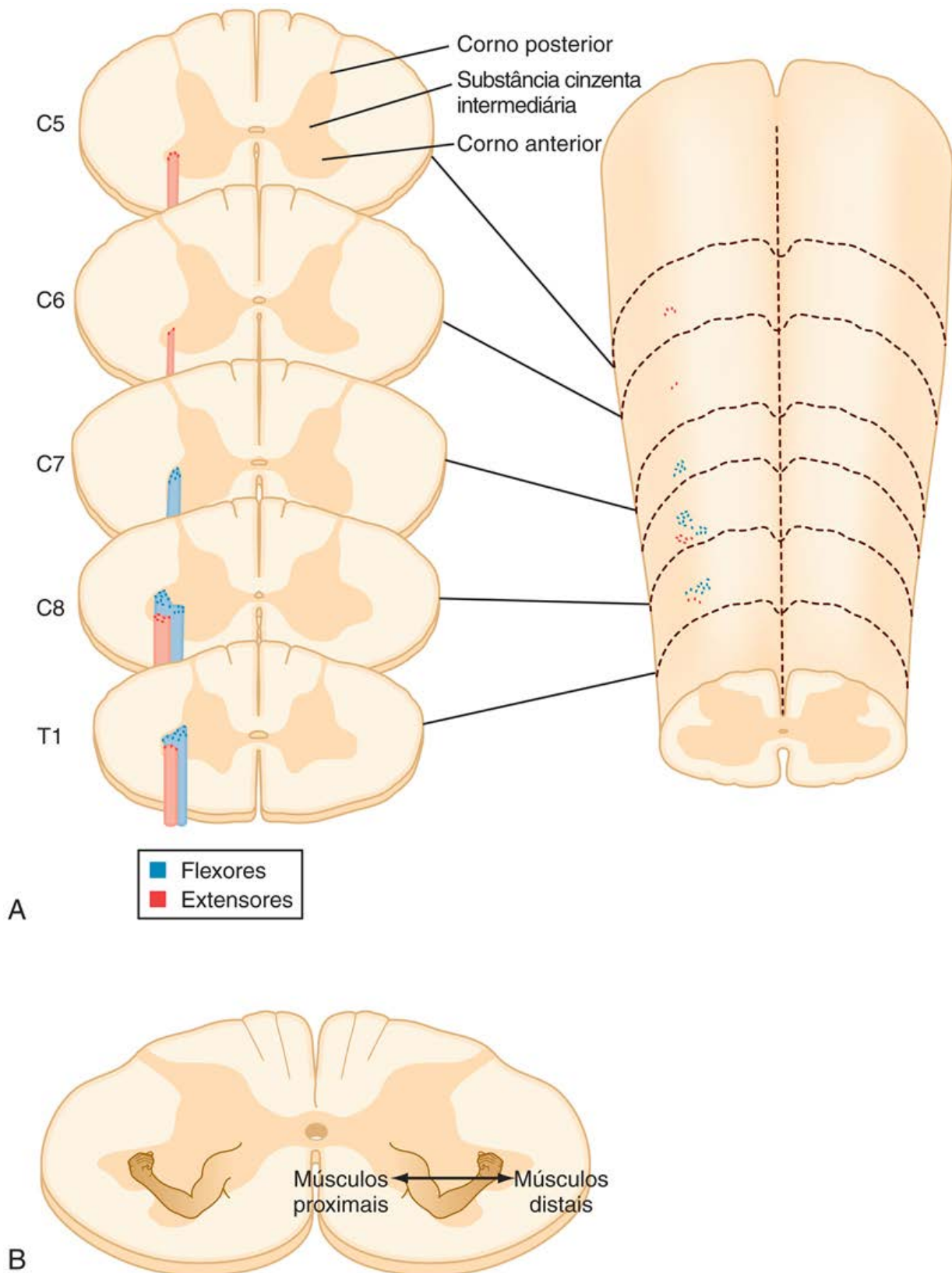


FIG. 9.1 Organização Musculotópica dos Motoneurônios no Corno Anterior da Medula Espinal. A, Visão esquemática da medula espinal cervicotorácica e cortes transversais associados mostrando as localizações dos motoneurônios que inervam um flexor (pontos azuis) e um extensor (pontos vermelhos). B, Corte transversal da medula espinal com as localizações de diferentes músculos representadas por um desenho do membro superior. (Redesenhada de Purves D, et al [eds.]. Neuroscience, 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2004.)

Motoneurônios Somáticos

Um motoneurônio é um neurônio que se projeta para as células musculares. Como os motoneurônios constituem a única via para que o SNC possa controlar a atividade muscular, eles foram denominados a via final comum. Existem motoneurônios somáticos e motoneurônios autônomos. No entanto, neste capítulo, o termo motoneurônio refere-se apenas aos motoneurônios somáticos; os motoneurônios autônomos são discutidos no [Capítulo 11](#). Os motoneurônios somáticos

inervam os músculos esqueléticos (estriados) do corpo. As duas classes principais se distinguem com base em seus diâmetros axonais: motoneurônios α e γ .

Motoneurônios α

Os motoneurônios α são grandes neurônios multipolares cujo tamanho pode chegar até 70 μm de diâmetro (Fig. 4.10A). Seus axônios saem da medula espinal através das raízes anteriores e do tronco encefálico por meio de vários nervos cranianos, e se distribuem aos músculos esqueléticos apropriados por meio de nervos periféricos. O axônio dos motoneurônios α também se projeta para outros neurônios, fornecendo axônios colaterais antes de deixar o SNC. O axônio principal termina fazendo sinapse nas fibras musculares extrafusais. Essas sinapses são chamadas de junções neuromusculares ou placas motoras.* As fibras extrafusais são grandes fibras musculares clássicas que compõem o volume de um músculo esquelético e essencialmente geram sua força contrátil (um músculo também contém fibras intrafusais cujas funções são detalhadas adiante neste capítulo e no Cap. 12).

Um aspecto funcional fundamental do padrão de projeção dos motoneurônios para fora do SNC é que o axônio de cada neurônio inerva apenas um músculo, mas seus ramos inervam várias fibras deste mesmo músculo. Além disso, em mamíferos, cada fibra muscular extrafusil é inervada por apenas um motoneurônio α . Desse modo, pode-se definir uma unidade motora como um motoneurônio α e todas as fibras musculares esqueléticas que seu axônio inerva. A unidade motora pode ser vista como a unidade básica de movimento porque, quando um motoneurônio α dispara, sob circunstâncias normais, todas as fibras musculares da unidade motora se contraem. Isso quer dizer que o fator de segurança (Cap. 6) da junção neuromuscular é maior do que 1 e, assim, cada potencial de ação no axônio do motoneurônio desencadeia um potencial de ação em cada fibra muscular da unidade motora.

É importante destacar que o tamanho médio da unidade motora (o número de fibras musculares inervadas por um axônio) varia entre os músculos, dependendo de quão preciso deve ser o controle de um músculo. Para músculos que exercem um controle muito preciso, como os músculos oculares, um motoneurônio α pode inervar apenas poucas fibras musculares. No entanto, em um músculo proximal de extremidade, como o quadríceps femoral, um único motoneurônio α pode inervar milhares de fibras musculares.

As fibras musculares que pertencem a uma dada unidade motora são chamadas de unidade muscular. Todas as fibras musculares em uma unidade muscular são do mesmo tipo histoquímico (i. e., são todas de contração lenta [tipo I] ou de contração rápida [tipo IIA ou IIB]). O Capítulo 12 traz uma descrição mais aprofundada dos tipos de fibras musculares. O importante neste capítulo é que algumas propriedades fisiológicas se correlacionam com esse esquema de classificação histoquímica. Particularmente, as fibras de contração lenta, que se contraem e relaxam lentamente, como sugere o seu nome, também geram níveis baixos de força, mas essencialmente jamais se fatigam. Diferentemente, as fibras de contração rápida se contraem e relaxam rapidamente, geram níveis de força mais altos e se fatigam em taxas variáveis.

Em muitos casos, as primeiras unidades motoras a serem ativadas, seja por esforço voluntário ou durante ação reflexa, ou apenas para manter a postura, são aquelas com os menores axônios motores. Essas unidades motoras contêm fibras de contração lenta e, desse modo, geram a menor força contrátil, permitindo que a contração inicial seja graduada de modo bem preciso. Essas unidades tendem a estar ativas em grande parte do tempo, se não continuamente, e, por isso, sua falta de fadigabilidade faz muito sentido funcional.

À medida que mais unidades motoras são recrutadas para um ato motor, os motoneurônios com axônios progressivamente maiores se envolvem, e esses axônios fazem sinapse com as fibras de contração rápida. Desse modo, geram quantidades de tensão cada vez maiores. Essas unidades mais potentes são recrutadas tipicamente apenas para tarefas que exijam grandes quantidades de força (arrancadas em corridas, saltos e levantamento de grandes pesos), tarefas que as pessoas podem realizar apenas por curtos períodos de tempo.

O recrutamento organizado das unidades motoras ajuda o SNC a gerar grande variedade de forças e também mantém um controle relativamente preciso em diferentes níveis de força. Esse padrão de recrutamento é chamado princípio do tamanho porque as unidades motoras são recrutadas em ordem de tamanho do axônio do motoneurônio. O princípio do tamanho depende do fato de que pequenos motoneurônios são ativados mais facilmente do que os grandes motoneurônios. Lembre-se de que, se uma sinapse excitatória estiver ativa, abre canais na membrana pós-sináptica e causa uma corrente excitatória pós-sináptica. A corrente pós-sináptica excitatória de mesmo tamanho gera uma alteração de potencial maior no segmento inicial de um axônio de um motoneurônio pequeno do que em um motoneurônio maior simplesmente como consequência da lei de Ohm ($V = IR$) e do fato de que os motoneurônios menores têm resistência de membrana mais alta do que os motoneurônios maiores. Desse modo, como os potenciais pós-sinápticos excitatórios no SNC são pequenos e precisam somar-se para chegar ao limiar de desencadeamento de potenciais de ação, à medida que o nível de atividade sináptica se eleva, a despolarização resultante chegará primeiro ao limiar de geração de potenciais de ação nos motoneurônios menores. Como o princípio do tamanho geralmente é obedecido, esse pressuposto, em geral, parece manter-se; entretanto, pode haver exceções e, nesses casos, as vias motoras descendentes presumivelmente precisam fornecer níveis diferentes de atividade sináptica para motoneurônios com diferentes tamanhos.

Motoneurônios γ

Os motoneurônios γ são menores do que os motoneurônios α ; têm um diâmetro de aproximadamente 35 μm de soma. Os motoneurônios γ que se projetam para um determinado músculo se localizam nas mesmas regiões do corno anterior dos motoneurônios α que inervam esse músculo. Os motoneurônios γ não inervam fibras musculares extrafusais; em vez disso,

fazem sinapse em fibras musculares estriadas especializadas chamadas fibras musculares intrafusais, localizadas nos receptores chamados de fusos musculares, dentro dos músculos esqueléticos. A função dos motoneurônios γ é regular a sensibilidade desses receptores (o que será discutido adiante).

Organização Topográfica dos Motoneurônios no Corno Anterior

A distribuição espacial dos motoneurônios na medula espinal é altamente organizada (isso também é verdade para os núcleos dos nervos cranianos). Um dado músculo esquelético é innervado por um grupo de motoneurônios α , o chamado núcleo motor, localizado no corno anterior. Cada um desses núcleos motores assume a forma de uma coluna com percurso craniocaudal que pode abranger vários níveis medulares (Fig. 9.1A). Os motoneurônios que innervam a musculatura axial coletivamente formam uma coluna de células que se estende por todo o comprimento da medula espinal. Nas intumescências cervical e lombossacral, essas células se localizam na parte mais medial do corno anterior; em outros níveis, formam essencialmente o corno anterior inteiro. Os motoneurônios que innervam os músculos dos membros estão nas intumescências cervical e lombossacral, onde formam colunas laterais àquelas para os músculos axiais. Os motoneurônios para os músculos da parte distal da extremidade estão localizados mais lateralmente, enquanto aqueles que innervam os músculos mais proximais se localizam mais medialmente (Fig. 9.1B). Ainda, os motoneurônios para os flexores são posteriores aos que innervam os extensores. Observe que os motoneurônios α e γ para um dado músculo são encontrados entremeados na mesma coluna de motoneurônios.



Na clínica

Um modo clinicamente útil de monitorar a atividade das unidades motoras é a eletromiografia. Um eletrodo é colocado em um músculo esquelético para registrar os potenciais de ação somados das fibras do músculo esquelético de uma unidade muscular. Se não for observada uma atividade espontânea, pede-se ao paciente para contrair o músculo voluntariamente para aumentar a atividade das unidades motoras no músculo. À medida que aumenta a força da contração voluntária, são recrutadas mais unidades motoras. Além do recrutamento de mais motoneurônios, a força contrátil aumenta com os aumentos na frequência de descargas dos motoneurônios α ativos. A eletromiografia é usada com várias finalidades. Por exemplo, pode-se estimar a velocidade de condução dos axônios motores como a diferença de latências dos potenciais de unidade motora quando um nervo periférico é estimulado em dois locais separados por uma distância conhecida. Outro uso é para observar potenciais de fibrilação que ocorrem quando as fibras musculares estão desnervadas. Os potenciais de fibrilação ocorrem de modo espontâneo em fibras musculares isoladas. Esses potenciais espontâneos contrastam com os potenciais de unidade motora, que são maiores e têm uma duração mais longa porque representam os potenciais de ação em um grupo de fibras musculares que pertencem a uma unidade motora.

Os interneurônios que se conectam com os motoneurônios nas intumescências também são topograficamente organizados. Em geral, os interneurônios que innervam os músculos das extremidades se localizam principalmente nas partes laterais do corno posterior profundo e na região intermediária entre os cornos posterior e anterior. Os que innervam os músculos axiais, contudo, localizam-se na parte medial do corno anterior. Todos esses interneurônios recebem conexões sinápticas das fibras aferentes primárias e dos axônios de vias que descem do encéfalo; desse modo, fazem parte tanto dos arcos reflexos espinais como das vias descendentes de controle motor.

Um aspecto importante dos sistemas interneuronais é que os interneurônios colocados lateralmente projetam-se ipsilateralmente para os motoneurônios que innervam os músculos distais ou proximais das extremidades, enquanto os interneurônios mediais projetam-se bilateralmente. Essa disposição dos interneurônios laterais permite que as extremidades sejam controladas independentemente. Diferentemente, a disposição bilateral dos interneurônios mediais permite o controle bilateral dos motoneurônios para os músculos axiais para oferecer sustentação postural para o tronco e o pescoço.

Reflexos Espinais

Embora os motoneurônios sejam a via final comum do SNC para os músculos e, assim sendo, determinam como a atividade neuronal é transformada em contração muscular, cada motoneurônio atua diretamente apenas sobre um único músculo. Os movimentos (ou posturas) normais, contudo, raramente ou nunca são causados pela contração isolada de um único músculo. Em vez disso, refletem a atividade coordenada de grandes grupos musculares. Por exemplo, a flexão do cotovelo envolve um período inicial de atividade nos músculos flexores, como o bíceps, e o relaxamento dos músculos extensores, como o tríceps. Essa atividade é então sucedida por um período de atividade do tríceps e, depois, por um segundo período de atividade no bíceps para encerrar o movimento de flexão na posição desejada. Além disso, outros músculos também são ativados durante a flexão do cotovelo para manter o equilíbrio e a postura gerais.

Como é mostrado no exemplo da flexão do cotovelo, diferentes papéis são desempenhados pelos músculos individualmente durante um movimento. O músculo que inicia e é a causa primária do movimento é chamado de agonista. Os músculos que atuam de modo semelhante ao do agonista são chamados de sinergistas, enquanto os músculos cuja

atividade se opõe à ação do agonista são os antagonistas. Alguns músculos podem atuar como estabilizadores para imobilizar uma articulação ou cumprir um papel postural. Além disso, a relação que dois músculos têm entre si pode depender do movimento específico a ser realizado. Por exemplo, durante a flexão do cotovelo, o tríceps atua como antagonista ao bíceps. Diferentemente, durante a supinação do antebraço sem rotação do cotovelo, o bíceps (que também atua como supinador do antebraço) é novamente agonista, mas o papel do tríceps é o de um estabilizador do cotovelo.

Desse modo, o controle motor exige uma ligação (e desligamento) flexível da atividade dos grupos de motoneurônios que se conectam a diferentes músculos. Os circuitos da medula espinal são um mecanismo importante usado pelo SNC para esse aspecto de controle motor. Na verdade, as vias descendentes do encéfalo têm como alvo primariamente os interneurônios da medula espinal, embora haja alguns axônios descendentes que fazem sinapse diretamente com os motoneurônios.

Os circuitos da medula espinal têm vários níveis de organização. O nível mais básico é o segmentar, isto é, um circuito principalmente confinado a um único segmento ou a segmentos vizinhos e que é repetido novamente em muitos níveis. Os reflexos espinais básicos cobertos a seguir (i. e., miotático, miotático inverso e reflexo flexor) são mediados por tais circuitos. Superposto a essa organização segmentar, encontra-se o sistema propriospinal, que é uma série de neurônios cujos axônios correm cranial e caudalmente pela medula espinal interconectando os diferentes níveis da medula. Esse sistema permite a coordenação da atividade em diferentes níveis medulares, o que é importante para o comportamento nos animais quadrúpedes que envolve os membros anteriores e posteriores, como na locomoção. Finalmente, há vias motoras descendentes que interagem com esses circuitos espinais. Tais vias motoras conduzem os sinais relacionados com o movimento voluntário, mas também são importantes para os aspectos controlados mais automaticamente (ou inconscientemente) da função motora, como o estabelecimento do tônus muscular (a resistência de repouso dos músculos a alterações de comprimento).

Os circuitos medulares, desse modo, estão envolvidos em todos os movimentos feitos pelo corpo, mas são mais extensamente estudados com o uso de reflexos. Um reflexo é uma resposta relativamente previsível, involuntária e estereotipada a um estímulo desencadeante. Por causa dessas propriedades, os reflexos espinais têm sido usados para identificar e classificar os neurônios medulares, determinar sua conectividade e estudar suas propriedades de resposta. Assim sendo, o conhecimento dos reflexos espinais é essencial para compreender o funcionamento da medula espinal.

O circuito básico subjacente a um reflexo é chamado de arco reflexo. Um arco reflexo pode ser dividido em três partes: uma alça aferente (receptores e axônios sensitivos), que leva informações ao SNC, um componente central (sinapses e interneurônios no SNC) e uma alça eferente (motoneurônios) que causa a resposta motora. A resposta patelar à percussão que o médico faz no tendão patelar com um martelo de reflexos é um exemplo comum de reflexo espinal e ilustra os variados componentes da definição. Na verdade, a percussão no tendão causa um breve estiramento do músculo quadríceps (estímulo desencadeante) e ativa receptores sensitivos (fibras do grupo Ia nos fusos musculares). A ativação de receptores sensitivos causa um sinal excitatório a ser enviado para a medula espinal para ativar motoneurônios e que volta ao quadríceps fazendo que ele se contraia, o que resulta em um chute (resposta estereotipada). A pessoa sente o movimento de chutar, mas é involuntário, e ela não tem a sensação de tê-lo gerado. Nesse caso, a alça aferente é representada pelas fibras do grupo Ia; a alça eferente, pelos motoneurônios. A parte central desse arco é mínima (uma sinapse das fibras aferentes do grupo Ia nos motoneurônios), mas, na maioria dos reflexos, é mais complexa e pode envolver vários tipos de interneurônios.

É a ligação previsível entre estímulo e resposta que torna os reflexos instrumentos úteis para os clínicos e os neurocientistas que tentam compreender a função da medula espinal. No entanto, não se deve pensar que a função de um determinado neurônio seja unicamente a participação em um dado reflexo porque os mesmos neurônios são alvos de vias motoras descendentes e estão envolvidos em gerar movimento voluntário. Na verdade, muitos desses neurônios estão ativos até quando a alça aferente de seu arco reflexo está silenciosa. Um de tais exemplos é o dos interneurônios do arco reflexo de flexão que também fazem parte do gerador de padrão central para a locomoção.

Nas várias seções a seguir, discutem-se três reflexos espinais bem conhecidos em detalhes porque ilustram aspectos importantes dos circuitos e da função da medula e também por causa de suas importâncias comportamental e clínica. No entanto, existem muitos outros reflexos que são mediados por circuitos espinais (como o reflexo da micção; [Fig. 11.3](#)).

O Reflexo Miotático ou de Estiramento

O reflexo miotático, como implica seu nome, é um conjunto de respostas motoras desencadeadas pelo estiramento de um músculo. O reflexo patelar descrito anteriormente é um exemplo bem conhecido. O reflexo miotático é crucial para a manutenção da postura e ajuda a superar impedimentos inesperados durante um movimento voluntário. As alterações no reflexo miotático estão envolvidas em ações comandadas pelo encéfalo, e as alterações patológicas desse reflexo são sinais importantes de doença neurológica. O reflexo miotático fásico ocorre em resposta a estiramentos rápidos e transitórios do músculo, como os desencadeados pelo uso de um martelo de reflexos pelo médico ou por um impedimento inesperado a um movimento em execução. O reflexo miotático tônico ocorre em resposta a um estiramento mais lento ou constante aplicado ao músculo. O receptor responsável por iniciar um reflexo miotático é o fuso muscular. Os fusos musculares são encontrados em quase todos os músculos esqueléticos e se concentram particularmente naqueles músculos que exercem um controle motor preciso (como os pequenos músculos da mão e do olho). Assim sendo, esse circuito reflexo essencialmente é um mecanismo universal para ajudar a controlar a atividade muscular.

Estrutura do Fuso Muscular

Como se percebe pelo seu nome, o fuso muscular é um fuso ou órgão fusiforme composto por um feixe de fibras musculares especializadas ricamente innervadas por axônios sensitivos e axônios motores (Fig. 9.2). Um fuso muscular tem aproximadamente 10 μm de diâmetro e até 10 mm de comprimento. A parte innervada do fuso muscular está encerrada em uma cápsula de tecido conjuntivo. Os fusos musculares se situam entre as fibras musculares regulares e tipicamente se localizam perto da inserção tendínea do músculo. As extremidades do fuso estão ligadas ao tecido conjuntivo no músculo (endomísio). O ponto-chave é que os fusos musculares se conectam em paralelo com as fibras musculares regulares e, desse modo, conseguem detectar alterações no comprimento do músculo.

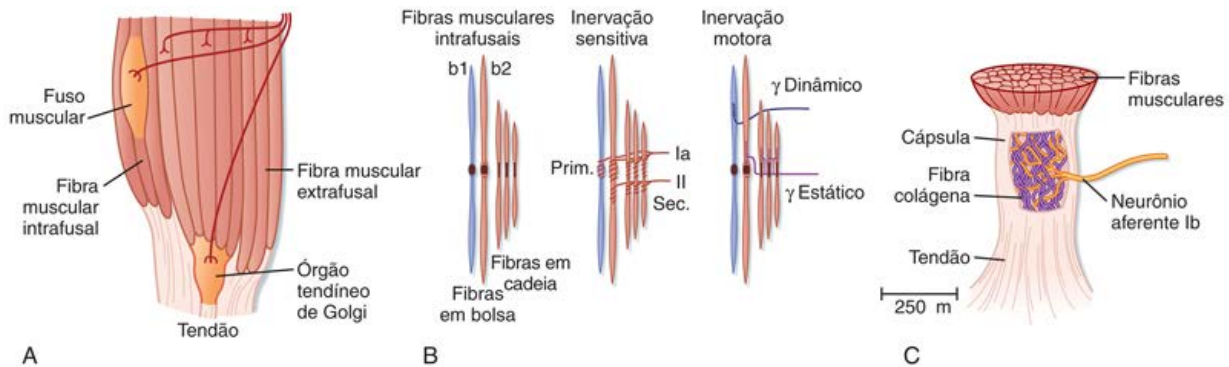


FIG. 9.2 Proprioceptores Musculares. Os músculos esqueléticos contêm receptores sensitivos mergulhados no músculo (fusos) e em seus tendões (órgãos tendíneos de Golgi). A, Visão esquemática de um músculo mostrando o arranjo de um fuso em paralelo com as fibras musculares extrafusais e um órgão tendíneo em série com as fibras musculares. B, Estrutura e inervações (motora e sensitiva) de um fuso muscular. C, Estrutura e inervação de um órgão tendíneo.

As fibras musculares no interior do fuso são chamadas de fibras intrafusais para distingui-las das fibras regulares ou extrafusais que compõem a massa do músculo. As fibras intrafusais individuais são muito mais finas do que as fibras extrafusais e não percorrem todo o comprimento do músculo. Desse modo, são fracas demais para contribuir significativamente para a tensão muscular ou para causarem alterações no comprimento global do músculo diretamente por sua contração.

Morfologicamente, encontram-se dois tipos de fibras musculares intrafusais nos fusos musculares: fibras em bolsa nuclear e em cadeia nuclear (Fig. 9.2B). Esses nomes são derivados da disposição dos núcleos nas fibras. (As fibras musculares são formadas pela fusão de muitos mioblastos individuais durante o desenvolvimento; portanto, as células musculares maduras são multinucleadas.) As fibras em bolsa nuclear são maiores do que as fibras em cadeia nuclear, e seus núcleos se agrupam como laranjas em uma bolsa na região central ou equatorial da fibra. Nas fibras em cadeia nuclear, os núcleos se dispõem em uma fileira. Funcionalmente, as fibras em bolsa nuclear se dividem em dois tipos: fibras em bolsas do tipo 1 e do tipo 2. Como ainda será detalhado, as fibras em bolsa do tipo 2 são funcionalmente semelhantes às fibras em cadeia.

A inervação neural de uma fibra intrafusil difere significativamente daquela de uma fibra extrafusil, que é innervada por um único motoneurônio. As fibras intrafusais são innervadas de modo múltiplo e recebem inervações sensitiva e motora. A inervação sensitiva tipicamente inclui uma única fibra aferente do grupo Ia e um número variável de fibras aferentes do grupo II (Fig. 9.2B). As fibras do grupo Ia pertencem à classe de fibras nervosas sensitivas com maior diâmetro e conduzem à velocidade de 80 a 120 m/s; as fibras do grupo II têm tamanho médio e conduzem à velocidade de 35 a 75 m/s. Uma fibra aferente do grupo Ia forma uma terminação em forma de espiral, denominada terminação primária, em cada uma das fibras musculares intrafusais no fuso. Desse modo, as terminações primárias são encontradas em ambos os tipos de fibras em bolsa nuclear e nas fibras em cadeia nuclear. A fibra aferente do grupo II forma um tipo secundário de terminação nas fibras em cadeia nuclear e em bolsa do tipo 2, mas não nas fibras em bolsa do tipo 1. As terminações primária e secundária têm canais mecanossensíveis para detectar o nível de tensão na fibra muscular intrafusil.

A inervação motora para um fuso muscular consiste em dois tipos de motoneurônios γ (Fig. 9.2B). Os axônios motores γ dinâmicos terminam nas fibras em bolsa nuclear do tipo 1, e os axônios motores γ estáticos terminam nas fibras em cadeia nuclear e em bolsa nuclear do tipo 2.

Os Fusos Musculares Detectam Alterações no Comprimento do Músculo

Os fusos musculares respondem às alterações no comprimento do músculo porque se situam em paralelo com as fibras extrafusais e, portanto, também são estirados ou encurtados juntamente com as fibras extrafusais. As fibras intrafusais, como todas as fibras musculares, demonstram propriedades semelhantes às de uma mola: uma mudança em seu comprimento muda a tensão sob a qual se encontram, e essa mudança é detectada pelos mecanorreceptores das fibras aferentes do grupo Ia e do grupo II do fuso muscular. O canal de cátions não seletivo Piezo2 é identificado como o principal canal de transdução que permite que as fibras aferentes sensitivas sejam sensíveis às mudanças na tensão mecânica que ocorrem quando o comprimento de um músculo muda.

A [Figura 9.3](#) mostra as alterações de atividade das fibras aferentes de um fuso muscular quando o músculo é estirado. Está claro que as fibras do grupo Ia e do grupo II respondem diferentemente ao estiramento. As fibras do grupo Ia são sensíveis ao grau de estiramento e à sua velocidade, enquanto as fibras do grupo II respondem principalmente ao grau de estiramento. Desse modo, quando um músculo é estirado e fica com um comprimento mais longo, as descargas do grupo II aumentam proporcionalmente ao grau de estiramento ([Fig. 9.3](#), esquerda), e quando o músculo encurta, sua taxa de descargas diminui proporcionalmente ([Fig. 9.3](#), direita). As fibras do grupo Ia mostram essa mesma resposta do tipo estático e, assim sendo, sob condições constantes (comprimento muscular constante), sua taxa de descargas reflete o grau do estiramento muscular, evento semelhante ao que ocorre com as fibras do grupo II.

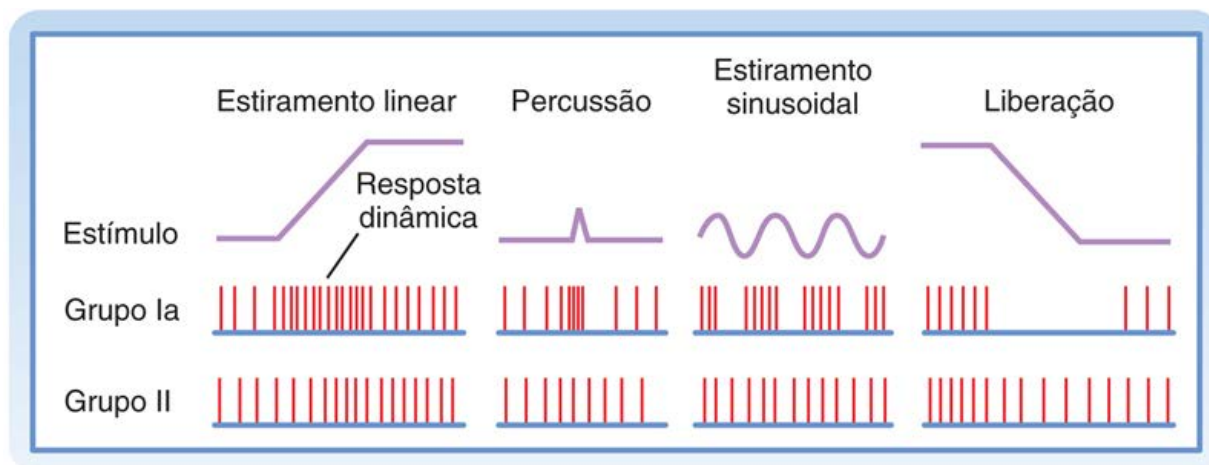


FIG. 9.3 Respostas de uma Terminação Primária (Grupo Ia) e de uma Terminação Secundária (Grupo II) a Alterações do Comprimento do Músculo. Observe a diferença entre as responsividades dinâmica e estática dessas terminações. As ondas no topo representam as alterações de comprimento do músculo. As fileiras média e inferior mostram as descargas de uma fibra do grupo Ia e de uma fibra do grupo II, respectivamente, durante as várias alterações do comprimento do músculo.

Entretanto, enquanto o comprimento do músculo está mudando, as descargas do grupo Ia também refletem a taxa de estiramento ou de encurtamento que o músculo está sofrendo. Sua atividade aumenta durante o estiramento muscular e diminui (até mesmo cessando) durante o encurtamento do músculo. Essas são as chamadas respostas dinâmicas. Essa sensibilidade dinâmica revela que a atividade das fibras do grupo Ia é muito mais sensível a estiramentos transitórios e oscilatórios, como se vê nos diagramas da parte central da [Figura 9.3](#). Particularmente, o perfil do estímulo com a percussão do tendão é o que ocorre quando um martelo de reflexos é usado para bater no tendão muscular e causar breve estiramento do músculo ligado a ele. A mudança de comprimento do músculo é breve demais para que ocorram alterações significativas nas descargas do grupo II; mas, como a magnitude da taxa de alteração (inclinações do perfil de percussão) é alta demais com o estímulo, desencadeiam-se grandes respostas dinâmicas nas fibras do grupo Ia. Desse modo, a funcionalidade dos arcos reflexos envolvendo as fibras aferentes do grupo Ia é o que está sendo avaliado quando um martelo de reflexos é usado para percutir os tendões.

Os Motoneurônios γ Ajustam a Sensibilidade do Fuso

Até este ponto, descrevemos somente como os fusos musculares se comportam quando não há alterações na atividade dos motoneurônios γ . Contudo, a inervação eferente dos fusos musculares é extremamente importante porque determina a sensibilidade dos fusos musculares ao estiramento. Por exemplo, na [Figura 9.4A](#), a atividade de uma fibra aferente de um fuso muscular é mostrada durante um estiramento contínuo. Se fosse para haver contração apenas nas fibras musculares extrafusais (isso pode ser feito experimentalmente por estimulação seletiva dos motoneurônios α ; [Fig. 9.4B](#)), a tensão sobre o fuso muscular seria retirada pelo encurtamento resultante do músculo. Se isso acontecer, a fibra aferente do fuso muscular pode parar de efetuar descargas e ficar insensível a posteriores diminuições do comprimento muscular. No entanto, pode-se impedir que o fuso fique inativo se os motoneurônios α e γ forem estimulados simultaneamente. Tal estimulação combinada faz que as fibras musculares intrafusais encurtem juntamente com as fibras musculares extrafusais, o que mantém a tensão basal na parte equatorial das fibras intrafusais ([Fig. 9.4C](#)).

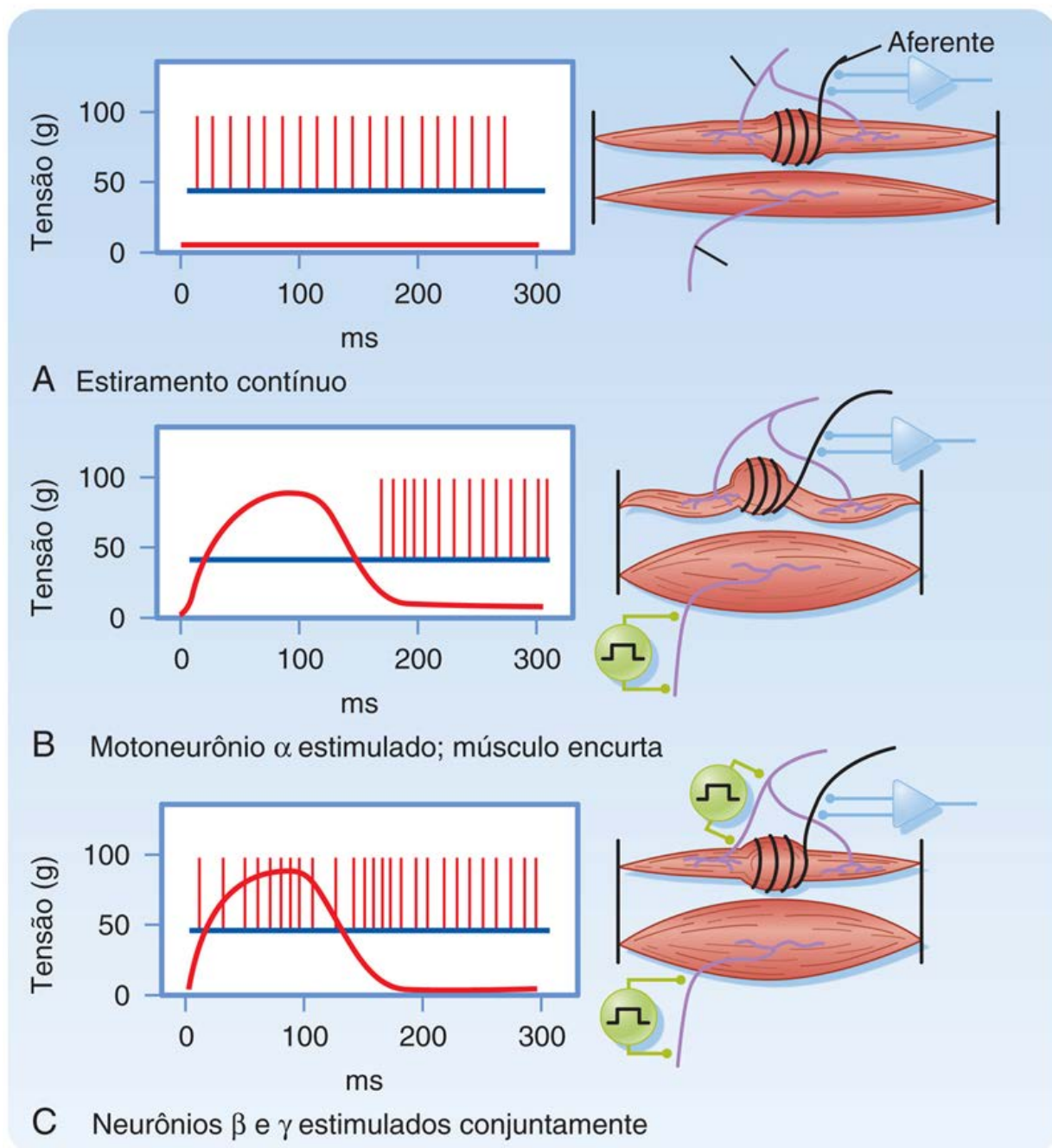


FIG. 9.4 A Atividade dos Motoneurônios γ Pode Opor-Se aos Efeitos da Retirada da Carga sobre uma Fibra Aferente de Fuso Muscular. A, Atividade de uma fibra aferente de fuso muscular durante um estiramento contínuo. B, A estimulação de um motoneurônio α em 0 ms causa a contração das fibras extrasfusais, o que leva ao encurtamento do músculo e ao aumento da tensão muscular, mas também à retirada da carga sobre o fuso muscular, o que, por sua vez, induz a fibra aferente a diminuir sua atividade. Com o relaxamento, o músculo retorna ao seu comprimento original, e a tensão é restaurada nas fibras intrafusais, causando o retorno da atividade na fibra aferente do grupo Ia. C, A coativação de motoneurônios α e γ causa encurtamento das fibras extrasfusais e intrafusais. Desse modo, não há retirada de carga do fuso, e a fibra aferente mantém sua atividade espontânea. (Redesenhada de Kuffler SW, Nicholls JG. From Neuron to Brain. Sunderland, MA: Sinauer; 1976.)

Observe que somente as duas regiões polares do músculo intrafusar se contraem; a região equatorial, onde se localizam os núcleos, não se contrai porque tem pouca proteína contrátil. Todavia, quando as regiões polares se contraem, a região equatorial se alonga e readquire sua sensibilidade. Inversamente, quando um músculo relaxa (devido à queda da atividade do motoneurônio α) e, portanto, se alonga (se suas extremidades estiverem sendo puxadas), uma diminuição concomitante na atividade dos motoneurônios γ permite que as fibras intrafusais relaxem (e assim se alonguem) também e impedem a tensão na parte central da fibra intrafusar de chegar a um nível em que estejam saturados os disparos das fibras aferentes. Desse modo, o sistema de motoneurônios γ permite que o fuso muscular opere em uma ampla faixa de comprimentos musculares, ao mesmo tempo retendo alta sensibilidade a pequenas alterações de comprimento.

Para movimentos voluntários, os comandos motores descendentes do encéfalo, de fato, tipicamente ativam ao mesmo tempo motoneurônios α e γ , presumivelmente para manter a sensibilidade dos fusos como descrito. Isso tem duas funções importantes. Ao manter a sensibilidade do fuso muscular à medida que muda o comprimento do músculo, o fuso continua capaz de detectar e de sinalizar ao SNC quaisquer perturbações do movimento em curso que causem um estiramento inesperado do músculo, e isso, por sua vez, permite que o SNC inicie as correções reflexas (o que será visto na próxima

seção) e as voluntárias. Em segundo lugar, se o fuso ficasse inativo durante o movimento, isso se oporia ao movimento pretendido diminuindo o impulso excitatório, por meio do arco reflexo do grupo Ia (o que será visto na próxima seção), para os motoneurônios α que excitam os músculos agonistas.

Como já foi mencionado, existem dois tipos de motoneurônios γ : os dinâmicos e os estáticos (Fig. 9.2). Isso permite que o SNC exerça um controle muito preciso sobre a sensibilidade do fuso muscular. Os axônios motores γ dinâmicos inervam as fibras em bolsa nuclear do tipo 1 e os axônios motores γ estáticos fazem sinapse nas fibras em cadeia nuclear e nas fibras em bolsa nuclear do tipo 2. Desse modo, quando um motoneurônio γ dinâmico é ativado, a resposta da fibra aferente do grupo Ia é potencializada, mas a atividade das fibras aferentes do grupo II fica inalterada; quando um motoneurônio γ estático efetua sua descarga, a responsividade das fibras aferentes do grupo II e a responsividade estática das fibras aferentes do grupo Ia aumentam. Os efeitos da estimulação das fibras estáticas e dinâmicas em resposta ao estiramento das fibras aferentes do grupo Ia estão ilustrados na Figura 9.5. As vias descendentes podem influenciar preferencialmente os motoneurônios γ dinâmicos ou estáticos e, assim, alterar a natureza da atividade reflexa na medula espinal e também o funcionamento do fuso muscular durante movimentos voluntários.

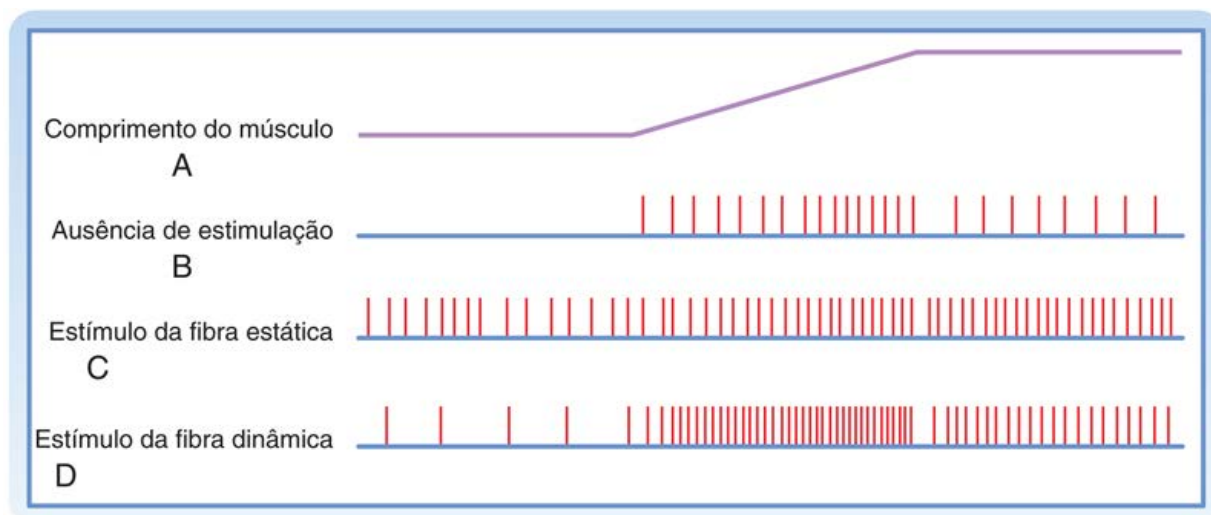


FIG. 9.5 Efeitos dos Motoneurônios γ Estáticos e Dinâmicos sobre as Respostas de uma Terminação Primária ao Estiramento Muscular. A, Curso de tempo do estiramento. B, Atividade das fibras do grupo Ia na ausência de atividade do motoneurônio γ . C, Estimulação de um axônio motor γ estático. D, Estimulação de um axônio motor γ dinâmico. (Redesenhada de Crowe A, Matthews PBC. J. Physiol. 1964;174:109.)

O Reflexo Miotático Fásico (ou Ia)

O arco reflexo responsável pelo reflexo miotático fásico é mostrado na Figura 9.6; o músculo reto femoral serve como exemplo. Um estiramento rápido do músculo reto femoral ativa fortemente as fibras do grupo Ia dos fusos musculares, que então transmitem o sinal à medula espinal. Na medula espinal, cada fibra aferente do grupo Ia ramifica-se muitas vezes para formar sinapses excitatórias diretas (de maneira monossináptica) virtualmente em todos os motoneurônios α que inervam o mesmo músculo (também chamado homônimo) e com muitos motoneurônios α que inervam sinergistas, como o músculo vasto intermédio neste caso, que também atua na extensão da perna no joelho. Se a excitação tiver potência suficiente, os motoneurônios efetuam suas descargas e causam contração do músculo. Note que as fibras do grupo Ia não inervam os motoneurônios γ , possivelmente para evitar uma situação de alça de retroalimentação positiva. Alvejar exclusivamente os motoneurônios α é algo excepcional, pois a maioria dos outros reflexos e vias descendentes tem como alvo tanto os motoneurônios α com os γ .

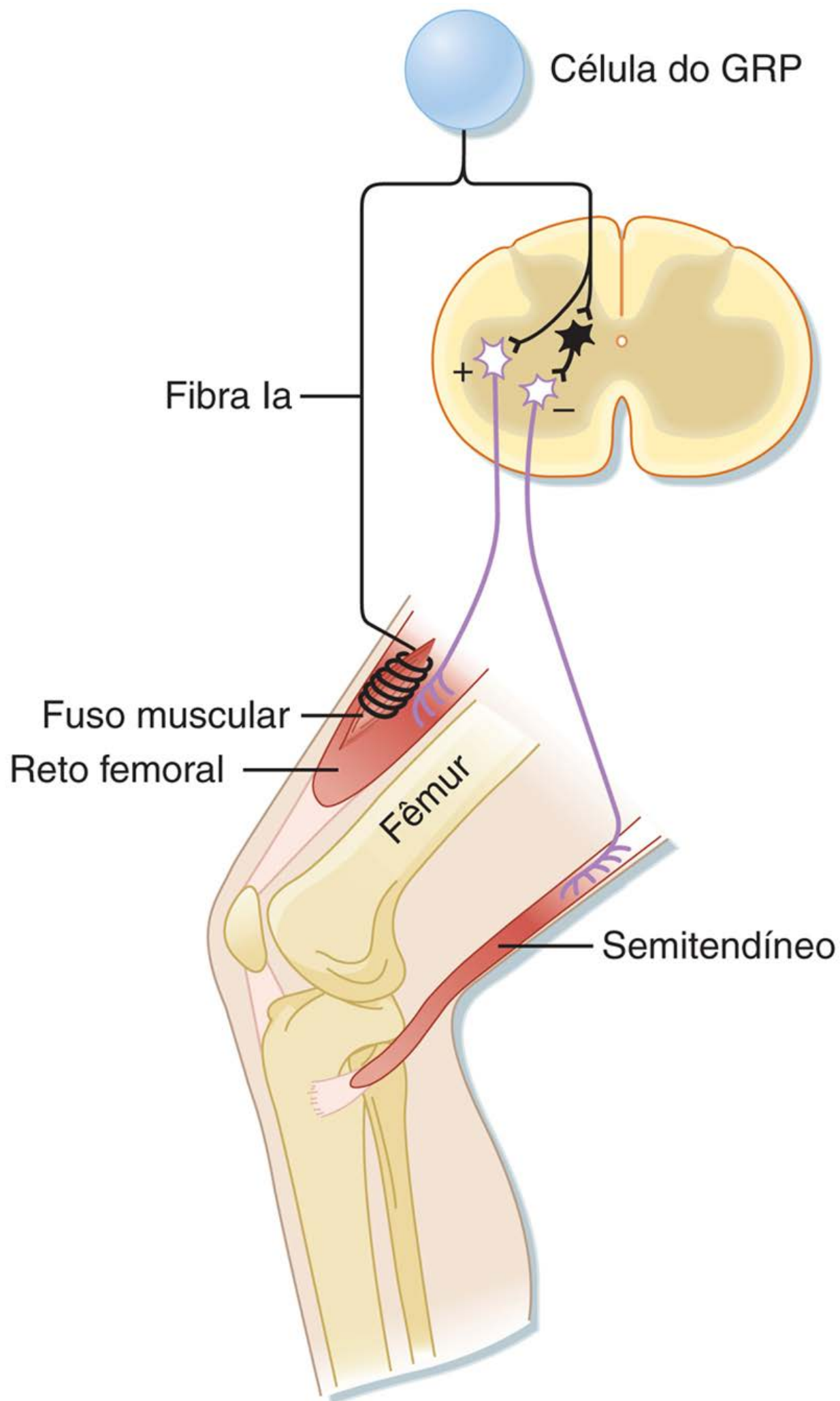


FIG. 9.6 Arco Reflexo do Reflexo Miotático. A via de volta ao reto femoral neste arco contém uma única sinapse no sistema nervoso central; por isso, é um reflexo monossináptico. O interneurônio, mostrado em preto, é um interneurônio inibitório do grupo Ia. GRP, gânglio da raiz posterior.

Outros ramos de fibras do grupo Ia terminam em vários interneurônios; entretanto, um tipo, o interneurônio inibitório Ia recíproco (célula preta na Fig. 9.6), é particularmente importante com referência ao reflexo miotático. Esses interneurônios são identificáveis por serem os únicos interneurônios inibitórios a receberem aferência tanto das fibras aferentes do grupo Ia como das células de Renshaw (Fig. 9.12). Eles terminam em motoneurônios α que inervam os músculos antagonistas – neste caso, os músculos flexores do joelho, inclusive o músculo semitendíneo. Outros ramos das fibras aferentes do grupo Ia fazem sinapse também com outros neurônios que originam as vias ascendentes que abastecem várias partes do encéfalo (particularmente o cerebelo e o córtex cerebral) com informações sobre o estado do músculo.

A organização do arco reflexo miotático garante que um conjunto de motoneurônios α seja ativado, e o conjunto opONENTE, inibido. Denomina-se a esse arranjo inervação recíproca. Embora muitos reflexos envolvam tal inervação recíproca, esse tipo de inervação não é a única organização possível de um sistema de controle motor; as vias motoras descendentes podem sobrepujar tais padrões.

O reflexo miotático é muito potente, em grande parte por causa de sua natureza monossináptica. O poder desse reflexo também deriva da convergência e da divergência essencialmente máximas que existem nessa via, o que não é aparente nos diagramas de circuitos, como na Figura 9.6, cuja finalidade é tipicamente ilustrar as vias reflexas. Na verdade, cada fibra do grupo Ia entra em contato virtualmente com todos os motoneurônios α homônimos, e cada um desses motoneurônios α recebe aferência de todos os fusos naquele músculo. Embora sua natureza monossináptica torne o reflexo do grupo Ia rápido e poderoso, também significa que existe relativamente pouca oportunidade para um controle direto do fluxo de atividade através de seu arco reflexo. O SNC supera esse problema controlando a sensibilidade dos fusos musculares por meio do sistema de motoneurônios γ , como descrito anteriormente.

O Reflexo Miotático Tônico

O reflexo miotático tônico pode ser desencadeado quando se dobra uma articulação passivamente. Este circuito reflexo inclui as fibras aferentes dos grupos Ia e II dos fusos musculares. As fibras do grupo II fazem conexões excitatórias monossinápticas com motoneurônios α , mas também as excitam através de vias dissinápticas e polissinápticas. Normalmente, existe uma atividade constante nas fibras aferentes dos grupos Ia e II, a qual ajuda a manter uma taxa basal de descargas dos motoneurônios α ; portanto, o reflexo miotático tônico contribui para o tônus muscular. Sua atividade também contribui para a capacidade de manter uma posição. Por exemplo, se o joelho de um soldado em pé em posição de sentido começar a flexionar por causa da fadiga, o músculo quadríceps é estirado, desencadeia-se um reflexo miotático tônico, e o quadríceps se contrai mais opondo-se à flexão e restaurando a postura.

A discussão até agora sugere que os reflexos miotáticos podem atuar como um sistema de retroalimentação negativa para controlar o comprimento dos músculos. Seguindo o arco reflexo miotático, é possível ver que alterações em sua atividade se opõem às alterações do comprimento do músculo a partir de um determinado ponto. Por exemplo, se o comprimento do músculo aumentar, haverá aumento nas descargas das fibras dos grupos Ia e II, o que excita os motoneurônios α homônimos e leva à contração do músculo e reversão do estiramento. De modo semelhante, o encurtamento passivo do músculo tira a carga dos fusos e leva a uma diminuição do impulso excitatório aos motoneurônios e ao relaxamento do músculo. Portanto, como os humanos conseguem mover suas articulações? Em parte, porque os motoneurônios γ são coativados durante um movimento e, assim sendo, deslocam o ponto de equilíbrio do fuso e, em parte, porque o ganho ou a força do reflexo é baixo o suficiente para que outra aferência ao motoneurônio sobrepuje o reflexo miotático.

Reflexo Miotático Inverso ou do Grupo Ib

O reflexo miotático inverso atua opondo-se às alterações do nível de força no músculo. Assim como o reflexo miotático pode ser considerado um sistema de retroalimentação que regula o comprimento do músculo, o reflexo miotático inverso, ou do grupo Ib, pode ser considerado um sistema de retroalimentação que ajuda a manter os níveis de força em um músculo. Tendo a parte superior da perna como exemplo, o arco reflexo do grupo Ib é retratado na Figura 9.7.

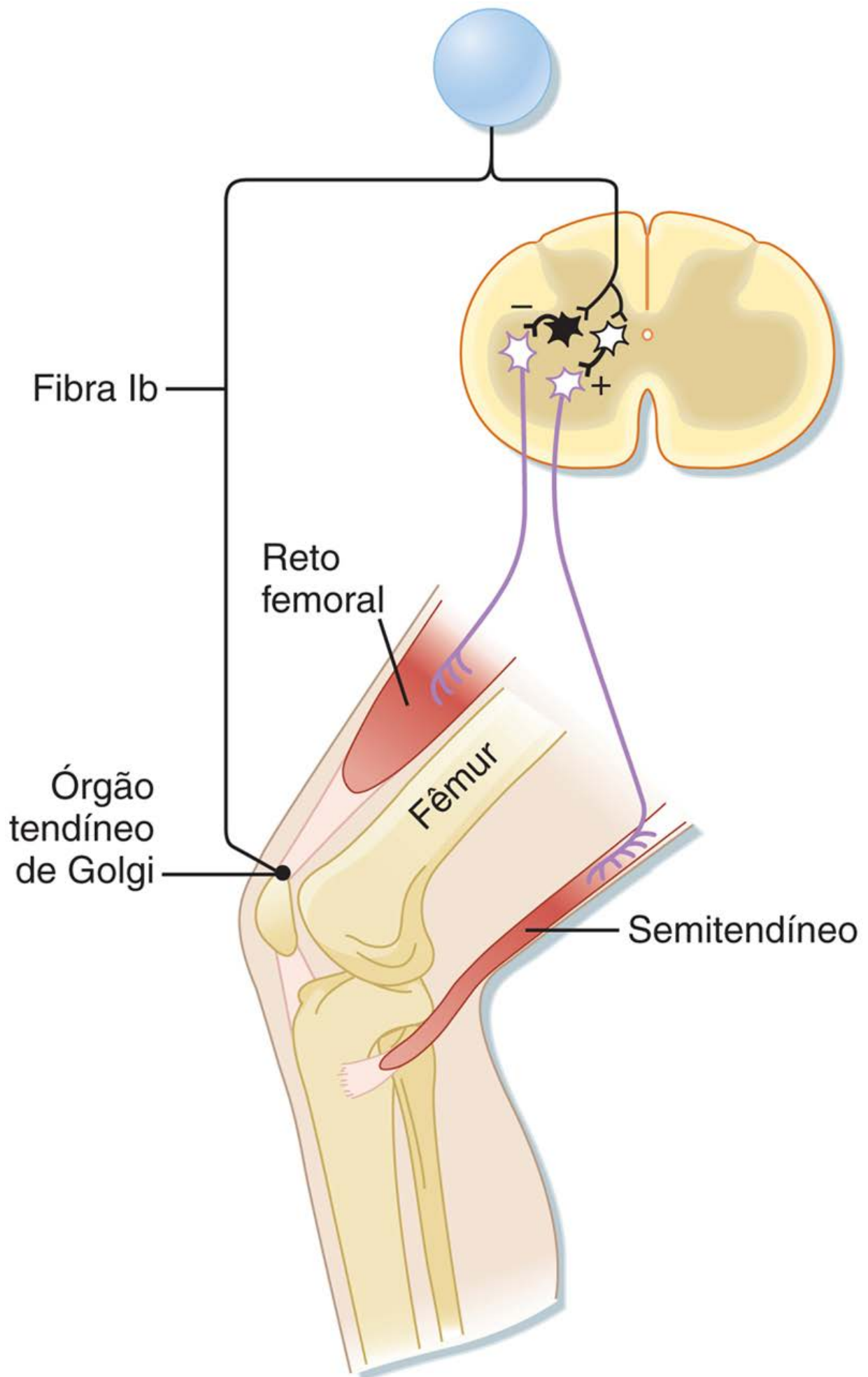


FIG. 9.7 Arco Reflexo do Reflexo Miotático Inverso. Os interneurônios incluem interneurônios excitatórios (branco) e inibitórios (preto). Este é um exemplo de reflexo dissináptico.

O arco inicia-se com o receptor no órgão tendíneo de Golgi, que detecta a tensão no músculo. Os órgãos tendíneos de Golgi localizam-se na junção do tendão com as fibras musculares e, portanto, situa-se em série com as fibras musculares, diferentemente da disposição em paralelo dos fusos musculares (Fig. 9.2). Os órgãos tendíneos de Golgi têm um diâmetro de aproximadamente 100 μm e um comprimento de aproximadamente 1 mm. Um órgão tendíneo de Golgi é innervado pelas terminações das fibras aferentes do grupo Ib. Essas terminações enrolam-se em torno dos feixes de fibras colágenas no tendão de um músculo (ou em inscrições tendíneas no interior do músculo).



Na clínica

Reflexos miotáticos hiperativos podem levar a tremores e ao clono, que são tipos de movimentos rítmicos involuntários. Embora a ação de retroalimentação negativa do reflexo miotático ajude a estabilizar a extremidade em uma determinada posição, se ocorrer uma perturbação externa da extremidade, o atraso de condução entre o estímulo iniciador (estiramento muscular) e a resposta (contração muscular) pode fazer que o circuito do reflexo miotático seja fonte de uma instabilidade que leva a movimentos rítmicos. Especificamente, o clono é desencadeado por um estiramento sustentado de um músculo em uma pessoa que tenha lesão medular. Normalmente, um estiramento contínuo imposto sobre um músculo desencadeia o aumento da atividade das fibras do grupo Ia e do grupo II, o que, depois de um atraso, causa uma contração no músculo que se opõe ao estiramento, mas não devolve completamente o músculo ao seu comprimento inicial porque o ganho do reflexo miotático é muito menor do que 1.*

Essa compensação parcial, por sua vez, leva a uma diminuição da atividade das fibras dos grupos Ia e II, o que faz a extremidade alongar-se novamente, mas não inteiramente. Tal alongamento mais uma vez aumenta a atividade das fibras dos grupos Ia e II, e assim por diante. O atraso é essencial para estabelecer a oscilação porque faz que o sinal de retroalimentação continue mesmo depois que o músculo foi compensado, o que resulta em uma compensação excessiva que leva a uma subsequente correção exagerada. No entanto, como o ganho do reflexo normalmente é inferior a 1, essa oscilação normalmente se extingue rapidamente (as compensações excessivas diminuem em amplitude rapidamente), e o músculo entra em repouso em um comprimento intermediário. Porém, quando as vias motoras descendentes são lesadas, as alterações resultantes na conectividade medular e os aumentos de excitabilidade neuronal resultam em um reflexo hiperativo (o que é equivalente a elevar o ganho do reflexo miotático para próximo de 1). Nesse caso, as compensações exageradas sucessivas são muito maiores e se pode observar uma oscilação manifesta, porém transitória (clono). Se o ganho for igual a 1, o clono não se extingue, mas persiste enquanto for mantido o estímulo de estiramento inicial.

* Em geral, define-se ganho de um sistema como sua eferência (resposta) para uma dada aferência (estímulo). Neste caso, a aferência do sistema é o estiramento imposto, e a eferência é o movimento causado pela contração provocada pelo reflexo miotático.

Por causa de sua relação em série com o músculo, os órgãos tendíneos de Golgi podem ser ativados por estiramento muscular ou por contração muscular. Em ambos os casos, contudo, o estímulo real sentido pelo órgão tendíneo de Golgi é a força que se desenvolve no tendão ao qual está ligado. Desse modo, a resposta ao estiramento é o resultado da natureza elástica, semelhante a uma mola, do músculo (pela lei de Hooke, a força sobre uma mola é proporcional a quanto ela é esticada).

Para distinguir entre a responsividade dos fusos musculares e dos órgãos tendíneos de Golgi, os padrões de descargas das fibras dos grupos Ia e Ib podem ser comparadas quando um músculo é estirado e depois mantido em um comprimento mais longo (Fig. 9.8). A taxa de descargas das fibras do grupo Ia mantém seu aumento até que o estiramento seja revertido. Diferentemente, a fibra do grupo Ib mostra um grande aumento inicial das descargas, refletindo o aumento de tensão no músculo causado pelo estiramento, mas depois mostra um retorno gradual à sua taxa inicial de descargas à medida que a tensão sobre o músculo é reduzida por causa da reciclagem de pontes cruzadas e o resultante alongamento dos sarcômeros. Portanto, os órgãos tendíneos de Golgi sinalizam força, enquanto os fusos sinalizam comprimento muscular. Outra evidência dessa distinção é que as descargas do grupo Ib se correlacionam com o nível de força durante a contração isométrica, embora o comprimento do músculo e, portanto, a atividade do grupo Ia fiquem inalterados.

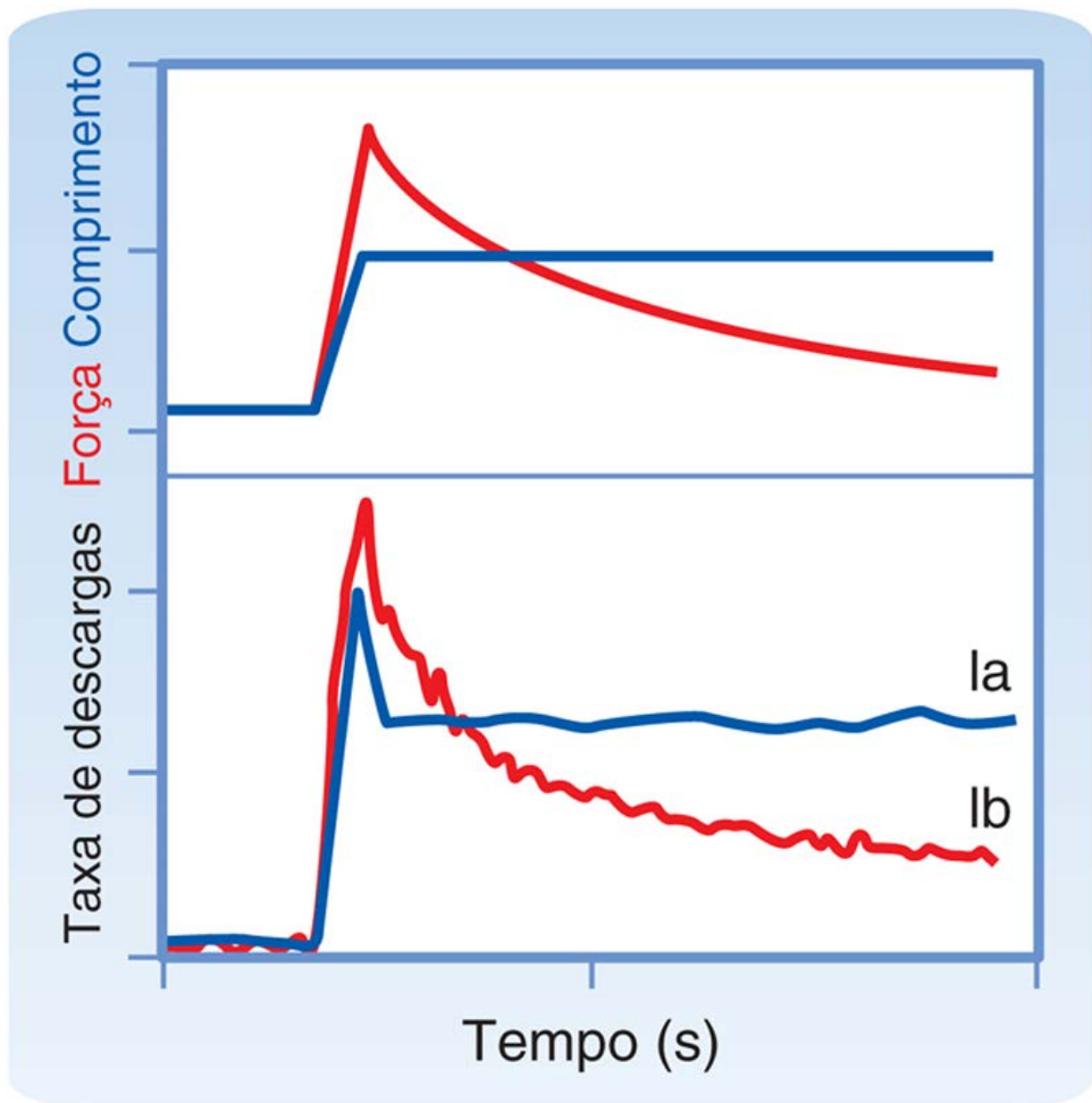


FIG. 9.8 Alterações nas Taxas de Descargas no Grupo Ia e no Grupo Ib quando o Músculo é Estirado até um Novo Comprimento. Depois de uma transitória série de descargas, a taxa de descargas da fibra do grupo Ia permanece constante em um novo nível mais alto, que é proporcional ao aumento de comprimento (compare as linhas azuis nos gráficos superior e inferior). Diferentemente, a fibra do grupo Ib mostra um rápido aumento inicial das descargas, seguido por uma lenta diminuição de volta ao nível original (gráfico inferior, linha vermelha) e tem um perfil de descargas que corresponde ao nível de tensão no músculo causado pelo estiramento (gráfico superior, linha vermelha).

As fibras aferentes do grupo Ib ramificam-se ao entrarem na medula espinal e terminam em interneurônios. Não há conexões monossinápticas com motoneurônios α . Em vez disso, as fibras aferentes do grupo Ib fazem sinapse em duas classes de interneurônios: os interneurônios que inibem os motoneurônios α que inervam o músculo homônimo (neste caso, o músculo reto femoral) e os interneurônios excitatórios que ativam os motoneurônios α para o antagonista (o músculo semitendíneo). Como há duas sinapses em série no SNC, esse é um arco reflexo dissináptico. Em razão dessas conexões, a atividade das fibras do grupo Ib deve ter a ação oposta à do reflexo miotático do grupo Ia durante o estiramento passivo do músculo, o que explica o outro nome do reflexo do grupo Ib, reflexo miotático inverso.

Funcionalmente, contudo, os dois arcos reflexos podem atuar sinergicamente, como se mostra no exemplo a seguir. Lembre-se de que os órgãos tendíneos de Golgi monitoram os níveis de força sobre o tendão que inervam. Se durante uma postura mantida (como ficar em pé em posição de sentido) os extensores do joelho (como o músculo reto femoral) começarem a entrar em fadiga, a força que faz tração sobre o tendão patelar declina. O declínio de força reduz a atividade dos órgãos tendíneos de Golgi nesse tendão. Como o reflexo do grupo Ib normalmente inibe os motoneurônios α para o músculo reto femoral, a redução de atividade dos órgãos tendíneos de Golgi potencializa a excitabilidade (desinibe) dos motoneurônios α , ajudando a reverter a diminuição de força causada pela fadiga. Dobrar o joelho simultaneamente estira os extensores do joelho e ativa as fibras aferentes dos fusos musculares, o que então excita os mesmos motoneurônios α . Desse modo, a ação coordenada das fibras aferentes do fuso muscular e do órgão tendíneo de Golgi ajudam a opor-se à diminuição da contração do músculo reto femoral devido à fadiga funcionando em conjunto para manter a postura em pé.

Reflexos de Flexão e Locomoção

O reflexo de flexão inicia-se com a ativação de um ou mais de vários receptores sensoriais, incluindo os nociceptores, cujos sinais podem ser levados à medula espinal por meio de várias fibras aferentes, incluindo as fibras dos grupos II e III, coletivamente chamadas de fibras aferentes do reflexo de flexão (ARF). Nos reflexos de flexão, séries de descargas aferentes: (1) fazem os interneurônios excitatórios ativarem os motoneurônios α que inervam os músculos flexores na extremidade ipsilateral e (2) fazem os interneurônios inibitórios inibirem os motoneurônios α que inervam os músculos extensores antagonistas (Fig. 9.9). Esse padrão de atividade faz que uma ou mais articulações na extremidade estimulada flexionem. Além disso, os interneurônios comissurais provocam o padrão oposto de atividade na medula espinal contralateral (Fig. 9.9), o que resulta em extensão da extremidade oposta, o reflexo da extensão cruzada. Para as extremidades inferiores nos humanos (ou para as patas traseiras e dianteiras nos quadrúpedes), a parte da extensão cruzada do reflexo ajuda a manter o equilíbrio, possibilitando que a extremidade contralateral seja capaz de sustentar a carga adicional transferida para ela quando a extremidade flexionada for elevada.

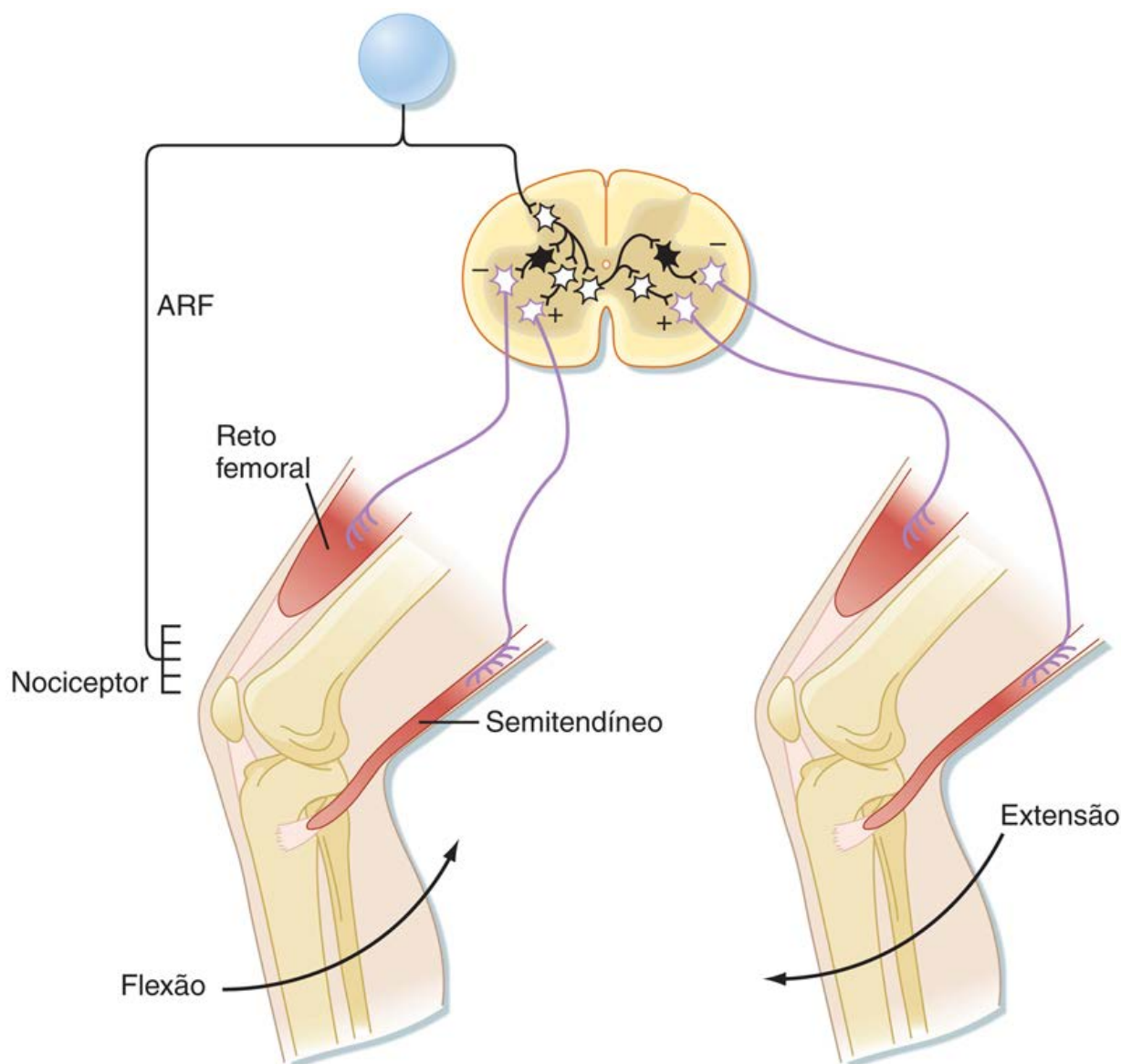


FIG. 9.9 Arco Reflexo do Reflexo de Flexão. Os interneurônios em preto são inibitórios, e aqueles em branco são excitatórios. ARF, aferente do reflexo de flexão.



Na clínica

Depois da lesão das vias motoras descendentes, os reflexos miotáticos hiperativos podem resultar em espasticidade, na qual existe grande resistência à rotação passiva das extremidades. Nesse quadro, pode ser possível demonstrar o que é chamado de reflexo em canivete. Quando existe uma espasticidade, as tentativas de rodar uma extremidade em torno de uma articulação inicialmente encontram alta resistência. No entanto, se a força aplicada for aumentada, chega-se a um ponto em que a resistência subitamente se dissipa, e a extremidade roda facilmente. Essa alteração de resistência é

causada por inibição do reflexo. O arco reflexo do grupo Ib sugere que elevar a atividade nessa via poderia ser subjacente à súbita liberação da resistência e, na verdade, o reflexo em canivete já foi atribuído à ativação dos órgãos tendíneos de Golgi quando se pensava que tais receptores tinham alto limiar para o estiramento muscular. No entanto, já se mostrou que os órgãos tendíneos são ativados em níveis muito baixos de força e já não se pensa que causem o reflexo em canivete. Agora se pensa que esse reflexo seja causado pela ativação de outros receptores musculares com alto limiar que inervam a fásia em torno do músculo. Os sinais desses receptores causam a ativação dos interneurônios que levam à inibição dos motoneurônios homônimos.

Como a flexão tipicamente aproxima a extremidade afetada do corpo e a afasta de um estímulo doloroso, os reflexos de flexão são um tipo de reflexo de retirada. Na [Figura 9.9](#), o circuito neural do reflexo de flexão é mostrado para os neurônios que afetam apenas a articulação do joelho. Na verdade, ocorre considerável divergência das vias aferentes primárias e interneuronais no reflexo de flexão. De fato, todas as principais articulações de uma extremidade (quadril, joelho e tornozelo) podem estar envolvidas em um forte reflexo flexor de retirada. Os detalhes do reflexo flexor de retirada variam dependendo da natureza e da localização do estímulo.

Os interneurônios que facilitam os reflexos de flexão parecem fazer parte do gerador de padrão central (GPC) para gerar locomoção e, desse modo, são um exemplo de como são usados os circuitos reflexos para várias finalidades. Um GPC é um grupo de neurônios e circuitos capazes de gerar a atividade rítmica subjacente aos atos motores, mesmo na ausência de aferência sensorial. Por exemplo, a ativação dos interneurônios ARF leva a um padrão de excitação flexora e inibição extensora em um lado e ao padrão inverso no lado oposto e, se os interneurônios ARF a cada lado da medula espinal se alternarem em atividade, emergirá um padrão de locomoção. Isso significa que o movimento de caminhar poderia resultar da ativação alternada dos interneurônios ARF a cada lado. Observe que tal padrão de atividade rítmica nos circuitos ARF não precisa ser dependente da atividade das próprias fibras ARF (elas poderiam ser ativadas por vias descendentes do encéfalo).

Para mostrar que esses circuitos realmente estão envolvidos em gerar o ritmo da locomoção, foram feitas preparações de medula espinal que mostraram uma locomoção espontânea (se o tronco encefálico for transeccionado e houver sustentação do peso do corpo, os circuitos medulares podem gerar uma atividade que faça as extremidades realizarem uma sequência normal de locomoção). Em tal preparação, registraram-se os sinais eletromiográficos dos flexores e extensores de uma extremidade, e as fibras ARF eram então estimuladas para demonstrar o efeito sobre o ritmo da locomoção ([Fig. 9.10](#)). Antes de qualquer estímulo, existe um padrão alternante espontâneo de atividade eletromiográfica (EMG) flexora e extensora. Se as fibras ARF não estivessem envolvidas no circuito da locomoção, ou pelo menos não fossem uma parte fundamental dos circuitos responsáveis por gerar o ritmo ([Fig. 9.10B](#)), seria de esperar que o estímulo produzisse somente uma resposta transitória (i. e., um único período de atividade no registro EMG dos flexores e breve inibição de atividade no registro EMG dos extensores), mas não se teria um efeito de longo prazo sobre o padrão já estabelecido do EMG. Tal resposta transitória é observada ([Fig. 9.10A](#); registros de EMG imediatamente depois do estímulo). No entanto, o estímulo também causa uma inversão permanente de aproximadamente 180 graus no ritmo locomotor, como se pode ver de uma comparação dos tempos de contrações antes e depois do estímulo. As linhas interrompidas verticais indicam os tempos em que seria esperada uma resposta flexora no EMG se o estímulo não tivesse produzido inversão de fase do padrão de atividade da EMG. Antes do estímulo, cada linha vertical está alinhada com o início de uma salva de atividade flexora no EMG, enquanto depois do estímulo cada linha vertical ocorre ao final da explosão flexora. Portanto, o estímulo afetou o próprio GPC locomotor, e os interneurônios ARF são parte fundamental desse GPC ([Fig. 9.10C](#)).

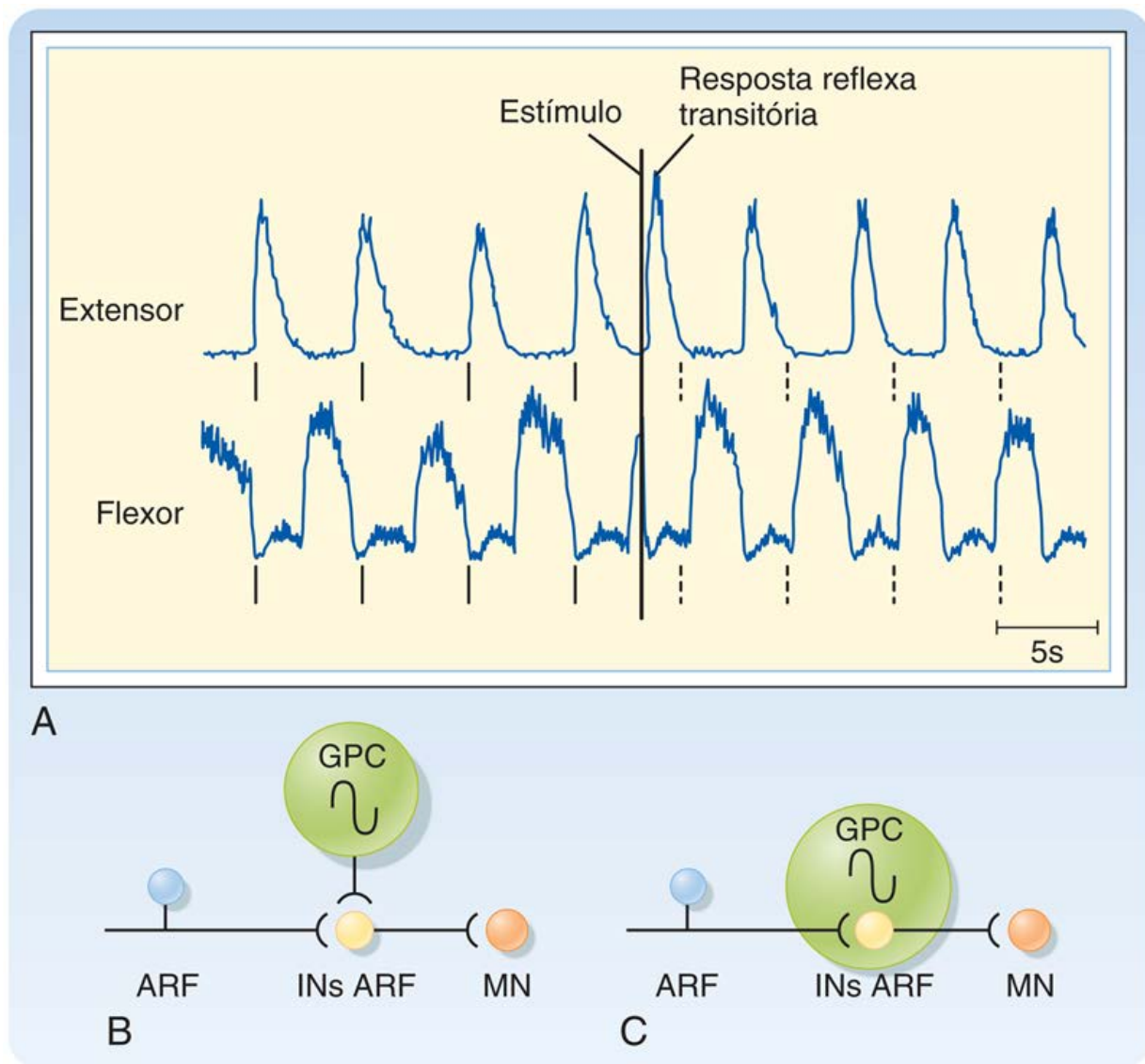


FIG. 9.10 O Reajuste de Fase do Ritmo de Locomoção pela Estimulação da Fibra Aferente do Reflexo de Flexão (FRA) Ajuda a Identificar os Componentes Neurais do Gerador de Padrão Central (GPC) Subjacente. A, Registros de EMG dos músculos flexores e extensores do joelho. Observe o padrão alternante rítmico antes da aplicação do estímulo. As linhas verticais sólidas abaixo de cada traçado indicam os momentos em que a contração flexora é iniciada. As linhas verticais interrompidas indicam os momentos em que a contração flexora teria sido iniciada se o estímulo não causasse um efeito duradouro sobre o padrão rítmico. B e C, Dois modelos possíveis para o GPC subjacente ao ritmo locomotor retratado em A. B, Os interneurônios (INs) ARF no GPC não são mostrados. C, Os interneurônios ARF são mostrados. Os dados mostrados em A sustentam o modelo mostrado em C. MN, motoneurônio. (Dados de Hultborn H et al. Ann N Y Acad Sci. 1998;860:70.)

Um segundo ponto importante ilustrado por esse experimento é que o GPC da locomoção (e GPCs em geral) pode ser influenciado por forte atividade das fibras aferentes. A influência da fibra aferente garante que o gerador de padrão se adapte às alterações no terreno à medida que prossegue a locomoção. Tais alterações podem ocorrer rapidamente durante uma corrida, e a locomoção precisa então ser ajustada para assegurar a coordenação apropriada.

Determinação da Organização Medular através do Uso de Reflexos

Convergência e divergência são aspectos importantes das vias reflexas e dos circuitos neuronais em geral. Foram descritos vários exemplos desses fenômenos na discussão prévia sobre os reflexos. Estes podem ser usados para identificar e caracterizar esses fenômenos na medula espinal. Por exemplo, a aferência convergente pode ser demonstrada através do fenômeno da facilitação espacial, que está ilustrada na [Figura 9.11](#).

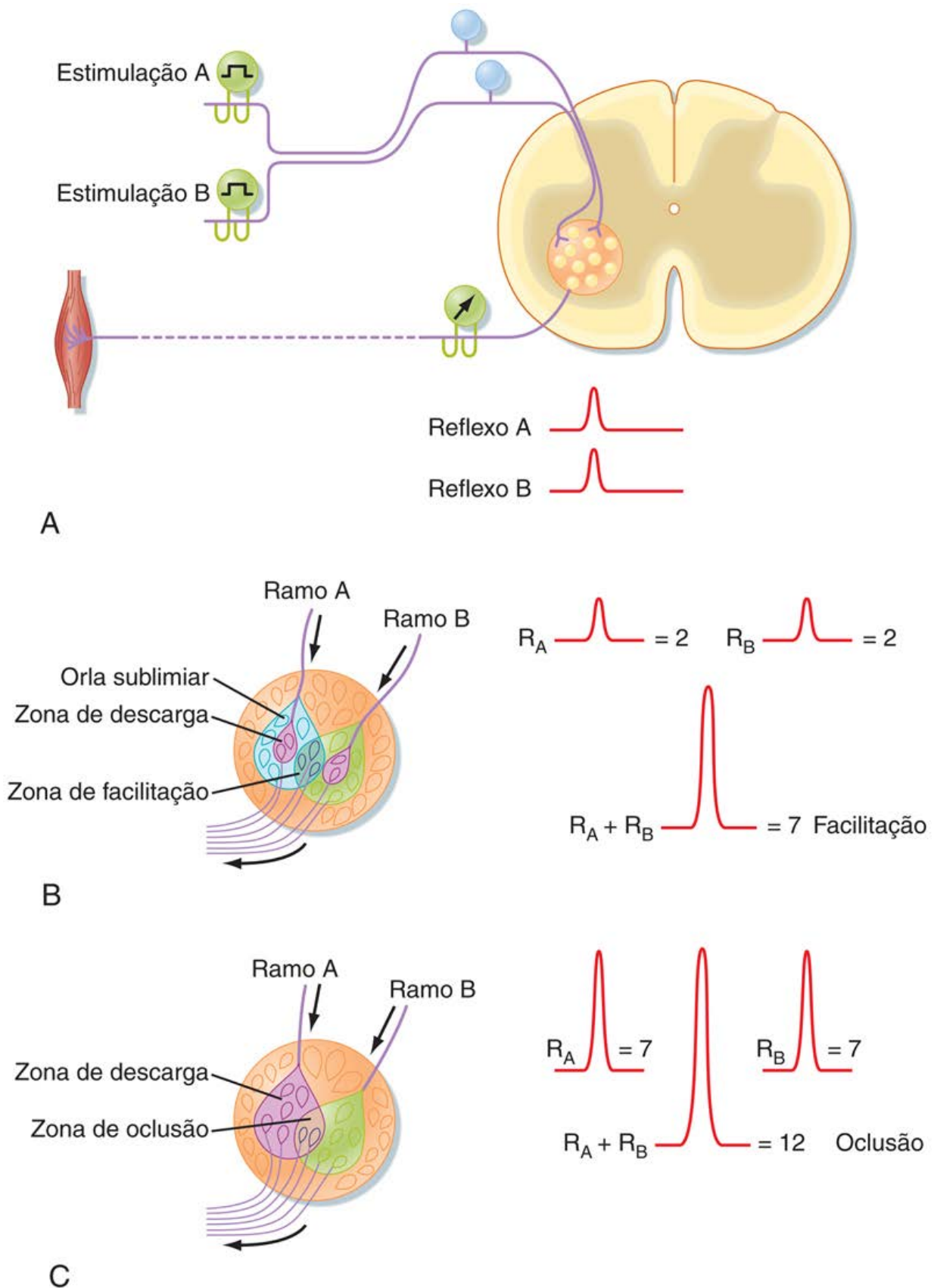


FIG. 9.11 Facilitação Espacial. A, Arranjo para usar séries de descargas aferentes provocadas eletricamente e registros de axônios motores em uma raiz anterior para estudar reflexos. B, Experimento no qual a estimulação combinada de fibras aferentes em dois nervos para músculos resultou em somação espacial (R_A e R_B). As zonas de descarga (áreas rosa) encerram motoneurônios α ativados acima do limiar quando cada ramo nervoso é estimulado separadamente. Em C, as séries de descargas combinadas causaram oclusão. (Redesenhada de Eyzaguirre C, Fidone SJ. *Physiology of the Nervous System*. 2ª ed. Chicago: Mosby-Year Book; 1975.)

Neste exemplo, desencadeia-se um reflexo monossináptico por estimulação elétrica de fibras do grupo Ia em cada um dos nervos (Fig. 9.11A). A resposta reflexa caracteriza-se pelo registro das descargas de axônios motores α da raiz anterior apropriada (como potencial de ação composto). Quando o nervo A é estimulado, registra-se pequeno potencial de ação composto como o reflexo A. De modo semelhante, quando o nervo B é estimulado, registra-se o reflexo B.

A [Figura 9.11B](#) mostra os motoneurônios contidos no núcleo motor. Os motoneurônios α nas zonas de descarga são ativados acima do limiar quando cada ramo nervoso é estimulado em separado. Desse modo, um par distinto de motoneurônios α produz potenciais de ação quando cada nervo é estimulado isoladamente. Além disso, cada um desses pares de motoneurônios é cercado por uma orla sublimiar de oito motoneurônios adicionais excitados, mas não o suficiente para desencadear potenciais de ação. Quando os dois nervos são estimulados ao mesmo tempo, registra-se uma descarga reflexa muito maior (compare R_A e R_B com os registros de $R_A + R_B$ na parte direita da [Fig. 9.11B](#)). Como demonstra a figura, esse reflexo representa a descarga de sete motoneurônios α : os quatro que dispararam depois da estimulação individual de cada nervo (dois por nervo) e outros três motoneurônios α (localizados na zona de facilitação) ativados somente quando os dois nervos são estimulados simultaneamente porque se situam na orla sublimiar para ambos os nervos.

Um efeito semelhante pode ser desencadeado por estimulação repetitiva de um dos nervos, desde que os estímulos ocorram próximos o suficiente para que uma parte do efeito excitatório da primeira série de descargas ainda persista depois de chegar a segunda série de descargas. Esse efeito é chamado de somação temporal. A somação espacial e a somação temporal dependem das propriedades dos potenciais excitatórios pós-sinápticos provocados nos motoneurônios α pelas fibras aferentes do grupo Ia ([Fig. 6.8](#)).

A convergência também pode levar a interações inibitórias entre estímulos, um fenômeno chamado de oclusão. Se uma série de descargas em um dos dois nervos da [Figura 9.11](#) chegar ao núcleo motor em um momento em que os motoneurônios estejam altamente excitáveis, a descarga reflexa será relativamente grande ([Fig. 9.11C](#)). Uma série de descargas semelhante no outro nervo também poderia produzir uma grande resposta reflexa. No entanto, quando os dois nervos são excitados simultaneamente, o reflexo pode ser menor do que a soma dos dois reflexos provocados independentemente se as células que chegarem ao limiar de ativação dos dois nervos separadamente se sobrepuserem significativamente. Nesse caso, cada nervo aferente ativa sete motoneurônios α , mas as séries de descargas nos dois nervos juntos fazem que apenas 12 motoneurônios α efetuem descargas porque dois motoneurônios se situam nas mesmas zonas de descargas individuais de ambos os nervos aferentes.

Os fenômenos de somação espacial e temporal e oclusão também podem ser usados para demonstrar interações entre neurônios medulares e os vários circuitos reflexos. Para iniciar, uma descarga de reflexo monossináptico pode ser provocada pela estimulação das fibras aferentes do grupo Ia em um nervo de músculo. Esse é um teste da excitabilidade reflexa de uma população de motoneurônios α . As descargas de motoneurônios α extensores ou flexores podem ser registradas se for escolhido o nervo do músculo apropriado a ser estimulado. Outros tipos de fibras aferentes são então estimulados juntamente com as fibras aferentes homônimas do grupo Ia do músculo para demonstrar se muda a resposta à estimulação do grupo Ia. Por exemplo, a estimulação de fibras aferentes do grupo Ia no nervo para músculos antagonistas produz a inibição da resposta à estimulação do grupo Ia homônimo (que é mediada pelo interneurônio inibitório recíproco do grupo Ia descrito anteriormente).

Como outro exemplo, se as pequenas fibras aferentes de um nervo cutâneo forem estimuladas para provocar um reflexo de flexão, as respostas à estimulação do grupo Ia dos motoneurônios α que inervam os músculos extensores são inibidas (e as dos motoneurônios α que inervam os músculos flexores são potencializadas).

Como exemplo final, a estimulação de uma raiz anterior causa a inibição de respostas do grupo Ia e inibe a inibição recíproca do mesmo. Como a raiz anterior contém apenas axônios de motoneurônios, esse resultado implica a presença de colaterais de axônios que excitam os interneurônios inibitórios que retroalimentam a mesma população de motoneurônios ([Fig. 9.12](#)). Esses interneurônios são chamados de células de Renshaw. Como a estimulação da raiz anterior também inibe a inibição do grupo Ia de motoneurônios antagonistas, mas nenhuma outra classe de interneurônios, os interneurônios recíprocos do grupo Ia são especialmente inibidos por esta mesma estimulação da raiz anterior (e ativados por estimulação do grupo Ia). Experimentos como esses descritos têm sido usados para se obter conhecimentos detalhados dos circuitos da medula espinal.

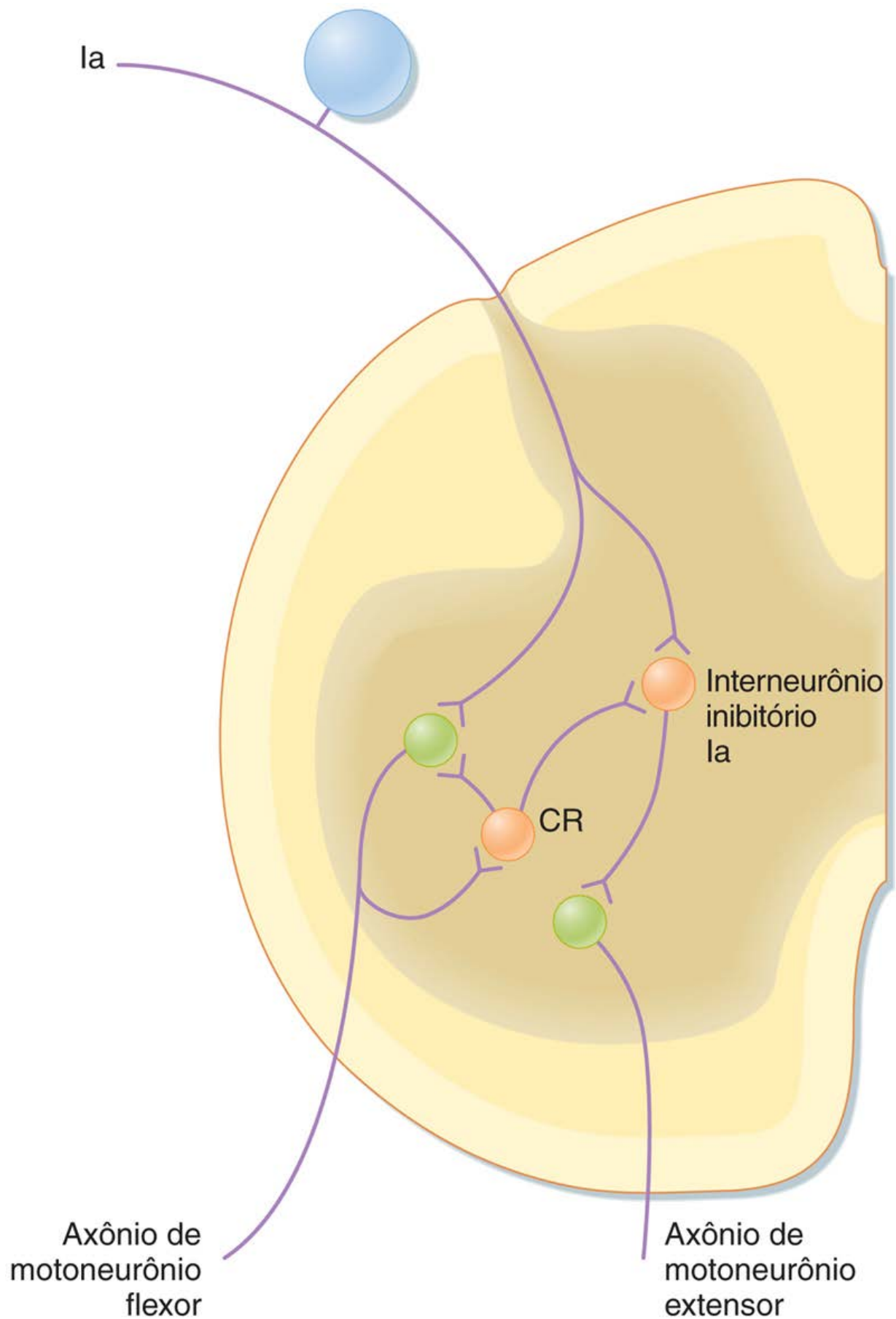


FIG. 9.12 Conexões da Célula de Renshaw (CR) com Motoneurônios e Interneurônios Inibitórios do Grupo Ia. Os circuitos mostrados medeiam a inibição recíproca dos músculos antagonistas (neste caso, um extensor) e a inibição desta inibição recíproca pelas células de Renshaw. Observe que um número equivalente de células de Renshaw e de interneurônios inibitórios do grupo Ia associa-se a motoneurônios extensores e à aferência do grupo Ia dos fusos nos músculos extensores, mas isto não é mostrado para tornar o esquema mais claro. As células laranja são inibitórias, e as células azuis e verdes são excitatórias.

Vias Motoras Descendentes

Classificação das Vias Motoras Descendentes

As vias motoras descendentes eram tradicionalmente divididas em vias piramidais e extrapiramidais. Essa terminologia reflete uma dicotomia clínica entre a doença do trato piramidal e a doença extrapiramidal. Na doença do trato piramidal, o trato corticospinal (piramidal) é interrompido. Os sinais dessa doença foram originalmente atribuídos à perda de função do trato piramidal (assim denominado porque o trato corticospinal passa pela pirâmide do bulbo). No entanto, em muitos casos de doença do trato piramidal, as funções de outras vias também são alteradas, e a maioria dos sinais da doença do trato piramidal (seção a seguir: “Déficits Motores Causados por Lesões das Vias Motoras Descendentes”) aparentemente não é causada unicamente pela perda do trato corticospinal, mas também reflete o dano de outras vias motoras. O termo extrapiramidal é ainda mais problemático. Desse modo, esse sistema de classificação não é usado neste livro.

Outro modo de classificar as vias motoras baseia-se em seus locais de término na medula espinal e as consequentes diferenças de seus papéis no controle do movimento e da postura. As vias laterais terminam nas partes laterais da substância cinzenta da medula espinal ([Fig. 9.13](#)). As vias laterais podem excitar motoneurônios diretamente, embora os interneurônios sejam seu alvo principal. Elas influenciam os arcos reflexos que controlam o movimento preciso das partes distais das extremidades, bem como aqueles que ativam a musculatura de sustentação nas regiões proximais das extremidades. As vias mediais terminam na parte medial do corno anterior no grupo medial de interneurônios ([Fig. 9.13](#)). Esses interneurônios conectam-se bilateralmente aos motoneurônios que controlam a musculatura axial e, portanto, contribuem para o equilíbrio e a postura. Eles também contribuem para o controle dos músculos proximais das extremidades. Neste livro, os termos lateral e medial são usados para classificar as vias motoras descendentes. No entanto, mesmo essa terminologia não é perfeita, em parte porque, embora os corpos celulares dos motoneurônios formem colunas localizadas, as árvores dendríticas dos motoneurônios são extensas e tipicamente se espalham pela maior parte do corno anterior. Desse modo, qualquer motoneurônio tem o potencial de receber aferência das chamadas vias do sistema medial ou lateral.

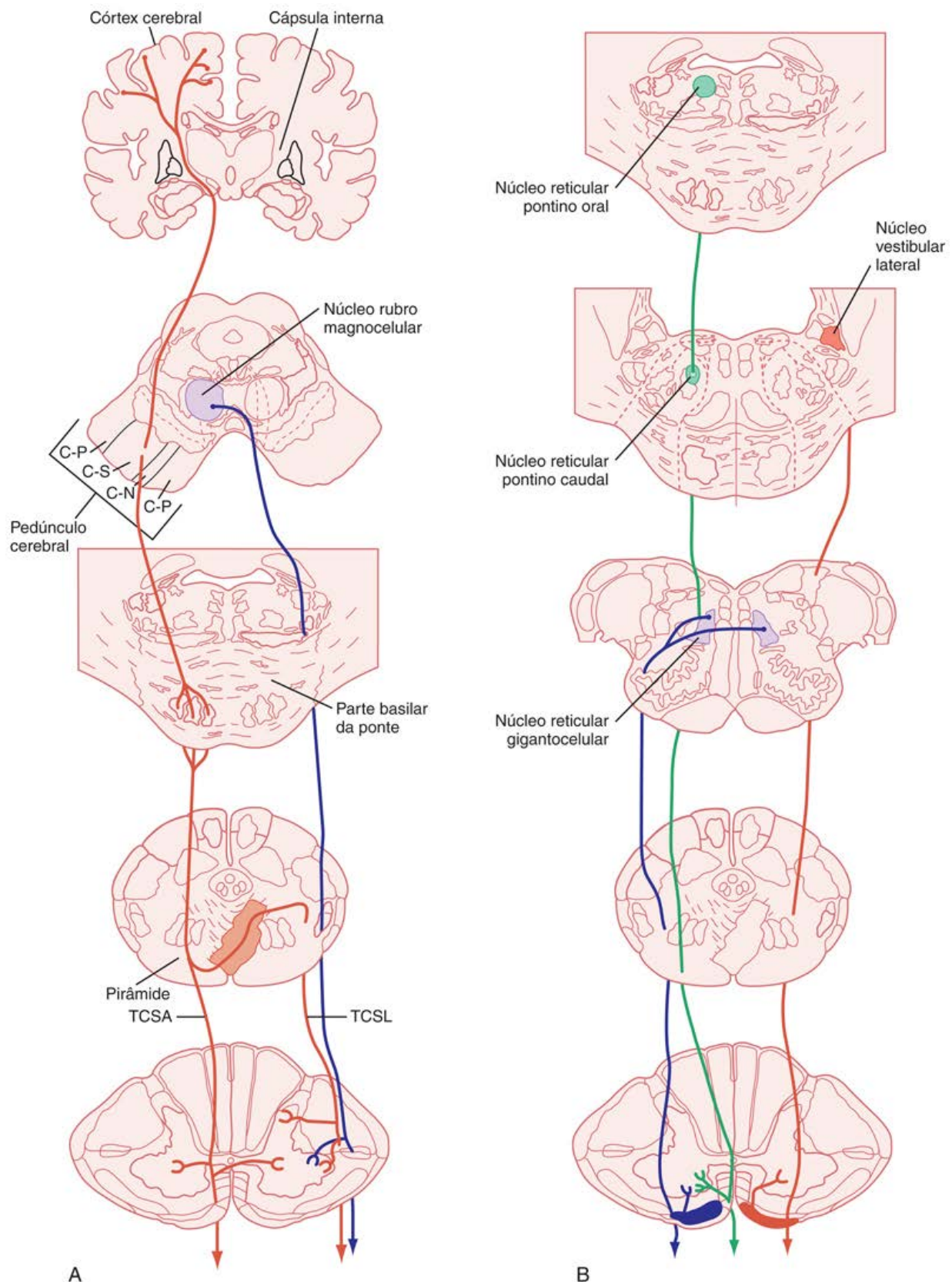


FIG. 9.13 Vias Motoras Descendentes. São mostradas as principais vias que conectam as áreas motoras corticais e do tronco encefálico à medula espinhal. A, Vias do sistema lateral, vias corticospinais (vermelho) e rubrospinal (azul). Observe que a via corticospinal anterior faz parte do sistema medial, mas é mostrada em A para o esquema ficar mais simples. B, Vias do sistema medial, vias reticulospinais pontina (verde) e bulbar (azul) e vestibulospinal lateral (vermelho). C-N, corticonuclear; C-P, corticopontina; C-S, corticospinal; TCSA, trato corticospinal anterior; TCSL, trato corticospinal lateral.

O Sistema Lateral

Tratos Corticospinal Lateral e Corticonuclear

Os tratos corticospinal e corticonuclear originam-se de uma ampla região do córtex cerebral. Essa região inclui as áreas motoras primária, pré-motora, suplementar e do cíngulo do lobo frontal, e o córtex somatossensorial do lobo parietal. As

células de origem desses tratos são as células piramidais grandes e pequenas da camada V do córtex, incluindo as células piramidais gigantes de Betz. Embora as células de Betz sejam uma característica definidora do córtex motor primário, elas representam uma pequena minoria (< 5%) das células que contribuem para esses tratos, em parte porque são encontradas apenas no córtex motor primário, e mesmo aí representam uma minoria das células que contribuem para os tratos. Esses tratos saem do córtex e entram na cápsula interna, depois atravessam o mesencéfalo no pedúnculo cerebral, atravessam a parte basilar da ponte e emergem para formar as pirâmides na superfície anterior do bulbo (Fig. 9.13A). Os axônios corticonucleares saem do trato quando este desce pelo tronco encefálico e terminam nos núcleos motores dos vários nervos cranianos. As fibras corticospinais continuam caudalmente e, na região mais caudal do bulbo, cerca de 90% delas cruzam para o lado oposto. Elas, então, descem no funículo lateral contralateral como trato corticospinal lateral. Os axônios corticospinais laterais terminam em todos os níveis medulares, principalmente nos interneurônios, mas também nos motoneurônios. Os axônios restantes que não cruzam continuam caudalmente no funículo anterior no mesmo lado que o trato corticospinal anterior, que pertence ao sistema medial. Muitas dessas fibras finalmente decussam (cruzam) no nível medular em que terminam.

O trato corticospinal lateral é um trato relativamente menos importante nos mamíferos inferiores, mas é quantitativa e funcionalmente muito importante nos primatas, particularmente nos humanos, nos quais contém mais de 1 milhão de axônios. Esse número ainda representa uma proporção relativamente pequena do fluxo de saída do córtex porque existem aproximadamente 20 milhões de axônios nos pedúnculos cerebrais. Todavia, a via corticospinal é fundamental para o controle independente e preciso do movimento dos dedos na medida em que lesões isoladas do trato corticospinal tipicamente levam a uma perda permanente dessa capacidade, embora outras habilidades de movimento frequentemente sejam recuperadas em tais lesões. Na verdade, nos primatas, as sinapses corticospinais diretamente nos motoneurônios são particularmente prevalentes para os motoneurônios controlarem os músculos dos dedos e provavelmente são a base da capacidade de fazer movimentos dos dedos independentes e precisamente controlados.

O trato corticonuclear, que se projeta para os núcleos motores dos nervos cranianos, tem divisões comparáveis aos dos tratos corticospinais lateral e anterior. Por exemplo, parte do trato corticonuclear termina em localização contralateral na parte do núcleo do facial que inerva os músculos da parte inferior da face e no núcleo do hipoglosso. Este componente do trato corticonuclear é organizado de modo semelhante ao trato corticospinal lateral. O restante do trato corticonuclear termina bilateralmente.

Trato Rubrospinal

O trato rubrospinal origina-se na parte magnocelular do núcleo rubro, que se localiza no tegmento do mesencéfalo. Essas fibras decussam no mesencéfalo, descem pela ponte e pelo bulbo, e depois assumem uma posição imediatamente anterior ao trato corticospinal lateral na medula espinal. Elas afetam preferencialmente os motoneurônios que controlam a musculatura distal, como fazem as fibras corticospinais. Os neurônios do núcleo rubro recebem aferência do cerebelo e do córtex motor, tornando essa uma área de integração das atividades desses dois sistemas motores.

O Sistema Medial

O trato corticospinal anterior e grande parte do trato corticonuclear podem ser vistos como vias do sistema medial. Esses tratos terminam no grupo medial de interneurônios na medula espinal e em neurônios equivalentes no tronco encefálico. Os músculos axiais são controlados por essas vias. Esses músculos costumam contrair-se bilateralmente, oferecendo sustentação postural ou alguma outra função bilateral como a deglutição ou o franzir da testa.

Outras vias do sistema medial originam-se no tronco encefálico. Elas incluem os tratos reticulospinais pontino e bulbar, os tratos vestibulospinais lateral e medial, e o trato tetospinal.

Tratos Reticulospinais Pontino e Bulbar

As células que dão origem ao trato reticulospinal pontino estão na formação reticular pontina medial. O trato desce no funículo anterior e termina ipsilateralmente no grupo medial de interneurônios. Sua função é excitar motoneurônios para os músculos extensores proximais e dar sustentação à postura.

Os tratos reticulospinais bulbares originam-se de neurônios do bulbo medial, particularmente daqueles do núcleo reticular gigantocelular. Os tratos descem bilateralmente no funículo lateral anterior e terminam principalmente nos interneurônios associados a grupos celulares de motoneurônios mediais. A função da via é principalmente inibitória.

Tratos Vestibulospinais Lateral e Medial

O trato vestibulospinal lateral origina-se no núcleo vestibular lateral, também conhecido como núcleo de Deiter. Esse trato desce ipsilateralmente através do funículo anterior da medula espinal e termina nos interneurônios associados aos grupos de motoneurônios mediais. O trato vestibulospinal lateral excita os motoneurônios que inervam os músculos extensores da parte proximal da extremidade que são importantes para o controle postural. Além disso, essa via inibe os motoneurônios flexores porque também excita os interneurônios recíprocos do grupo Ia que recebem aferência do grupo Ia dos músculos extensores, os quais, por sua vez, inibem os motoneurônios flexores. A aferência excitatória para o núcleo vestibular lateral vem dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos, enquanto a aferência inibitória vem das células de Purkinje da região anterior do verme do córtex cerebelar. Uma função importante do trato vestibulospinal lateral é auxiliar os ajustes posturais durante as acelerações angulares e lineares da cabeça.

O trato vestibulospinal medial origina-se do núcleo vestibular medial. Esse trato desce no funículo anterior da medula espinal até os níveis cervicais e torácicos médios, e termina no grupo medial de interneurônios. A aferência sensitiva a partir do labirinto para o núcleo vestibular medial vem principalmente dos canais semicirculares. Essa via, portanto, medeia os ajustes da posição da cabeça em resposta à aceleração angular da cabeça.

O Trato Tetospinal

O trato tetospinal origina-se nas camadas profundas do colículo superior. Os axônios cruzam para o lado contralateral imediatamente abaixo da substância cinzenta periaquedutal. Eles, então, descem no funículo anterior da medula espinal e terminam no grupo medial de interneurônios na medula cervical alta. O trato tetospinal regula o movimento da cabeça em resposta a estímulos visuais, auditivos e somáticos.

Vias Monoaminérgicas

Além dos sistemas lateral e medial, sistemas organizados de modo menos específico descem do tronco encefálico para a medula espinal. Eles abrangem várias vias em que as monoaminas servem como transmissores sinápticos.

O locus coeruleus e o núcleo subcoeruleus estão localizados na parte rostral da ponte e são compostos por neurônios contendo norepinefrina. Esses núcleos projetam-se amplamente pelo SNC, e sua projeção para a medula espinal se faz no funículo lateral. Suas terminações se fazem em interneurônios e motoneurônios. O efeito dominante da via é inibitório.

Os núcleos da rafe do bulbo também se projetam amplamente pelo SNC e dão origem a várias vias rafe-espinais. Com referência à função motora, a projeção para o corno anterior pode potencializar a atividade motora.

Em geral, as vias monoaminérgicas atuam alterando a responsividade dos circuitos medulares, inclusive a dos arcos reflexos. Desse modo, induzem disseminadas alterações de excitabilidade, e não movimentos distintos ou alterações específicas de comportamento.

Déficits Motores Causados por Lesões das Vias Motoras Descendentes

Uma causa frequente de comprometimento motor em humanos é a interrupção das fibras eferentes corticais cerebrais na cápsula interna; tais interrupções ocorrem em acidentes vasculares cerebrais capsulares. O transtorno resultante costuma ser chamado de síndrome do trato piramidal ou doença do motoneurônio superior, embora esses nomes sejam incorretos. As alterações motoras características deste transtorno são: (1) aumento dos reflexos de estiramento fásicos e tônicos (espasticidade); (2) fraqueza, geralmente dos músculos distais, especialmente dos músculos dos dedos; (3) reflexos patológicos, tais como o sinal de Babinski (dorsiflexão do hálux e abertura em leque dos outros dedos do pé quando se esfrega a planta do pé); e (4) redução dos reflexos superficiais, como o abdominal e o cremastérico. É importante saber que, se somente o trato corticospinal for interrompido, como pode ocorrer em uma lesão da pirâmide bulbar, a maioria desses sinais é muito fraca ou ausente. Nessa situação, os déficits mais proeminentes são fraqueza dos músculos distais, especialmente dos dedos, e sinal de Babinski positivo. Não ocorre espasticidade; em vez disso, o tônus muscular pode até diminuir. Evidentemente, a presença de espasticidade exige a existência de transtornos na função de outras vias, como os tratos reticulospinais, o que ocorreria depois da perda da influência cortical descendente sobre os núcleos do tronco encefálico originados nesses tratos.

Os efeitos da interrupção das vias do sistema medial são bem diferentes daqueles produzidos pelas lesões do trato corticospinal. Os principais déficits associados à interrupção do sistema medial são uma redução inicial do tônus dos músculos posturais e a perda dos reflexos de endireitamento. Os efeitos de longo prazo incluem comprometimento locomotor e quedas frequentes. No entanto, a manipulação de objetos permanece perfeitamente normal.

A Preparação Descerebrada

A preparação descerebrada tem sido útil para investigar experimentalmente como as várias vias descendentes interagem com o conjunto de circuitos da medula espinal. A descerebração cirúrgica é obtida por meio de uma transecção do mesencéfalo, muitas vezes no nível intercolicular, ou pela oclusão dos vasos que irrigam essa área. Neste último caso, também ocorre lesão na parte anterior do verme do cerebelo, uma distinção importante. Com a transecção intercolicular, algumas vias descendentes, como as originadas no córtex cerebral, são interrompidas, enquanto outras, como as originadas no tronco encefálico, permanecem intactas.

No entanto, lembre-se de que o trato corticospinal é apenas um dos componentes das fibras corticais descendentes. Muitas outras fibras corticais projetam-se para locais em todo o tronco encefálico, tais como os núcleos de origem para as vias descendentes mediais. A perda desses sistemas de controle corticais resulta em alteração da atividade nas vias descendentes intactas. Como consequência, os animais afetados mostram hipertonia e supressão de alguns reflexos espinais, como o reflexo de flexão, e exagero de outros, como o reflexo de estiramento; esse quadro é chamado de rigidez de descerebração. Os animais descerebrados mantêm uma postura chamada postura em pé exagerada. Os pacientes humanos com lesão do tronco encefálico também podem desenvolver um estado descerebrado que tenha muitas das mesmas características reflexas das preparações com animais. Para tais pacientes, o prognóstico é pessimista se aparecerem os sinais de descerebração.

A perda do controle descendente sobre a formação reticular resulta em aumento de atividade na via reticulospinal pontina e diminuição da atividade na via reticulospinal bulbar. Tal aumento e diminuição de atividade, respectivamente,

produz aumento da excitação e diminuição da inibição (desinibição) dos motoneurônios, o que explica a rigidez observada. É interessante observar que essa hipertonía pode ser aliviada cortando-se as raízes posteriores, o que indica que os tratos reticulospinais têm efeito importante sobre o motoneurônios γ . Isso ocorre porque a atividade dos motoneurônios γ altera a rigidez muscular, ao aumentar a sensibilidade dos fusos musculares e ao causar aumento de atividade nas fibras aferentes dos grupos Ia e II, cujo curso se faz pelas raízes posteriores na medula espinal a fim de inervar os motoneurônios α .

Quando se usa oclusão de vaso sanguíneo para gerar o estado descerebrado, o trato vestibulospinal lateral torna-se hiperativo por causa da lesão das células de Purkinje na parte anterior do verme do cerebelo, que fornece a principal projeção inibitória para o núcleo vestibular lateral. Essa hipertonía realmente não é perdida depois da transecção das raízes posteriores, o que implica que o trato vestibulospinal lateral está atuando diretamente em grau significativo sobre os motoneurônios α (de maneira monossináptica ou por meio de interneurônios).

Controle da Postura e do Movimento pelo Tronco Encefálico

A importância das vias de controle motor que se originam no tronco encefálico é evidente pelas observações da hipertonía extensora e do aumento dos reflexos de estiramento fásicos que ocorrem nos animais descerebrados. Foram identificados sistemas específicos no tronco encefálico que influenciam a postura e a locomoção. Os circuitos do tronco encefálico também estão bastante envolvidos no controle do movimento ocular; esses circuitos são discutidos em seção separada ao final deste capítulo.

Reflexos Posturais

Vários mecanismos reflexos são provocados quando a cabeça é movimentada ou quando o pescoço é flexionado. Há três tipos de reflexos posturais: reflexos vestibulares, reflexos cervicais tônicos e reflexos de endireitamento. Os receptores sensitivos para esses reflexos são o aparelho vestibular (Cap. 8), que é estimulado pelo movimento da cabeça, e os receptores de estiramento no pescoço.

Os reflexos vestibulares constituem uma classe de reflexo postural. A rotação da cabeça ativa receptores sensitivos dos canais semicirculares (Cap. 8). Além de gerar movimento ocular, a aferência sensorial aos núcleos vestibulares resulta em ajustes posturais. Tais ajustes são mediados por comandos transmitidos à medula espinal por meio dos tratos vestibulospinal lateral e medial e dos tratos reticulospinais. O trato vestibulospinal lateral ativa os músculos extensores que sustentam a postura. Por exemplo, se a cabeça é rodada para a esquerda, aumenta a sustentação postural no lado esquerdo. Esse aumento de sustentação impede a pessoa de cair para a esquerda quando continua a rotação da cabeça. Uma pessoa que tenha qualquer doença que elimine a função labiríntica na orelha esquerda tende a cair para a esquerda. Inversamente, uma pessoa com doença que irrite (estimele) o labirinto esquerdo tende a cair para a direita. O trato vestibulospinal medial causa as contrações dos músculos do pescoço que se opõem ao movimento induzido (reflexo vestibulocólico).

A inclinação da cabeça também altera a aceleração linear em células pilosas individuais dos órgãos otolíticos do aparelho vestibular. As resultantes alterações de atividade nas células pilosas podem produzir movimento ocular e ajuste postural. Por exemplo, quando um quadrúpede, como um gato, inclina a cabeça e o corpo para frente (sem flexionar o pescoço e, conseqüentemente, sem provocar os reflexos cervicais tônicos), os resultados são a extensão das patas dianteiras e a flexão das traseiras. Essa ação vestibular tende a reposicionar o corpo em direção à sua orientação original. Inversamente, se o quadrúpede inclinar a cabeça e o corpo para trás (sem flexionar o pescoço), as patas dianteiras são flexionadas, e as traseiras, estendem-se. Os órgãos otolíticos também contribuem para a reação de colocação vestibular. Se um animal, como um gato, cair, a estimulação dos utrículos leva à extensão das patas dianteiras em preparação para a aterrissagem.

Os reflexos cervicais tônicos são outro tipo de reflexo posicional. Eles são ativados pelos fusos musculares encontrados nos músculos do pescoço. Esses músculos contêm a maior concentração de fusos musculares entre os músculos do corpo. Se o pescoço for flexionado (sem inclinação da cabeça), os fusos musculares do pescoço provocam reflexos cervicais tônicos sem interferência do sistema vestibular. Quando o pescoço é estendido, as patas dianteiras se estendem, e as traseiras são flexionadas. Ocorrem efeitos opostos quando o pescoço é flexionado. Observe que esses efeitos são opostos aos provocados pelo sistema vestibular. Além disso, se o pescoço for flexionado para a esquerda, os músculos extensores das extremidades no lado esquerdo se contraem mais, e os músculos flexores das extremidades no lado direito relaxam.

A terceira classe de reflexo postural é a de reflexos de endireitamento. Esses reflexos tendem a restaurar ao normal uma posição alterada da cabeça e do corpo. Os receptores responsáveis pelos reflexos de endireitamento são o aparelho vestibular, os receptores de estiramento do pescoço e os mecanorreceptores da parede corporal.

Controle da Locomoção pelo Tronco Encefálico

A medula espinal contém circuitos neurais que servem como geradores de padrão central para a locomoção, como já foi discutido. Esses circuitos GPC produzem a eferência rítmica muito regular que caracteriza o comportamento estereotipado, como durante o caminhar. As irregularidades dos ambientes no mundo real, contudo, muitas vezes exigem modificação dessa eferência estereotipada (se você estiver caminhando e vir um buraco no chão onde está para pisar, pode alongar o passo e ultrapassar o buraco, chegando ao chão sólido além dele).

Tais modificações podem decorrer de aferência sensorial para a medula espinal, como se vê na Figura 9.10, na qual a estimulação de fibras ARF em um nervo periférico causou uma mudança de fase no padrão locomotor. Também podem

decorrer de comandos descendentes ao longo das vias motoras, o que já foi discutido. Nesse caso, dados sensoriais (p. ex., visuais) podem ser usados pelo encéfalo para fazer modificações antecipatórias na atividade do GPC para que os obstáculos em potencial sejam evitados. Além disso, as pessoas podem controlar voluntariamente a ativação ou o encerramento do GPC (decidir conscientemente quando começar e quando parar de caminhar). Tal regulação voluntária dos GPCs espinais se origina no córtex cerebral; entretanto, grande parte da influência cortical sobre a locomoção parece ser mediada por projeções para as regiões do tronco encefálico conhecidas como regiões locomotoras. Uma região locomotora pode ser definida como uma área encefálica que, quando estimulada, leva à locomoção contínua.

Existem várias regiões locomotoras no encéfalo. Elas se localizam em diferentes níveis, desde o subtálamo até o bulbo, e têm conexões entre si. A mais conhecida é a região locomotora mesencefálica. Considera-se que ela organiza os comandos para iniciar a locomoção. Está localizada no mesencéfalo no nível do colículo inferior. A atividade voluntária que se origina no córtex motor pode desencadear a locomoção pela ação de fibras corticonucleares que se projetam para a região locomotora do mesencéfalo. Os comandos são retransmitidos através da formação reticular e depois à medula espinal por meio dos tratos reticulospinais.

Controle Motor pelo Córtex Cerebral

Até aqui neste capítulo, a ênfase foi dada aos reflexos e aos tipos relativamente automáticos de movimento. Agora nós discutiremos a base neural para o movimento voluntário, mais complexo, e direcionado a um alvo. Tal movimento costuma variar quando repetido e frequentemente é iniciado em decorrência de processos cognitivos, e não em resposta direta a um estímulo externo. Desse modo, exige a participação de áreas motoras do córtex cerebral.

Em primeiro lugar, considere o que é necessário para gerar um movimento voluntário. Por exemplo, para fazer um movimento para alcançar algo com o braço, você precisa primeiramente identificar o alvo (ou meta) e localizá-lo no espaço externo. A seguir, é preciso determinar uma trajetória da extremidade com base em uma representação interna de seu braço e, em particular, de sua mão em relação ao alvo. Finalmente, precisa ser computado um conjunto de forças necessárias para gerar a trajetória desejada. Em geral, pensa-se nesse processo como uma série de transformações entre sistemas de coordenadas. Por exemplo, a localização de um alvo identificado visualmente é medida em um espaço retinotópico, mas sua localização é percebida em um espaço externo ou no mundo (a posição de um alvo imóvel é percebida como estável mesmo quando o olho e, desse modo, a imagem do alvo na retina muda). A seguir, o cálculo de uma trajetória envolveria um sistema centrado no corpo ou na mão, e, finalmente, precisam ser computadas forças em uma estrutura de referência baseada nos músculos.

Essas etapas formam uma sequência linear, e tradicionalmente se pensava que uma hierarquia de áreas motoras executava os passos sucessivos. Por exemplo, identificaria-se o alvo do movimento agregando informações sensoriais no córtex cerebral parietal posterior (Fig. 9.14A). Essas informações seriam, então, transmitidas às áreas motoras suplementar e pré-motora, onde seria desenvolvido um plano motor que depois seria enviado ao córtex motor primário, cuja atividade estaria relacionada com o estágio de execução final (geração de níveis de força apropriados). Por meio das vias descendentes discutidas anteriormente, o córtex motor, então, transmitiria comandos à medula espinal e aos núcleos motores do tronco encefálico.

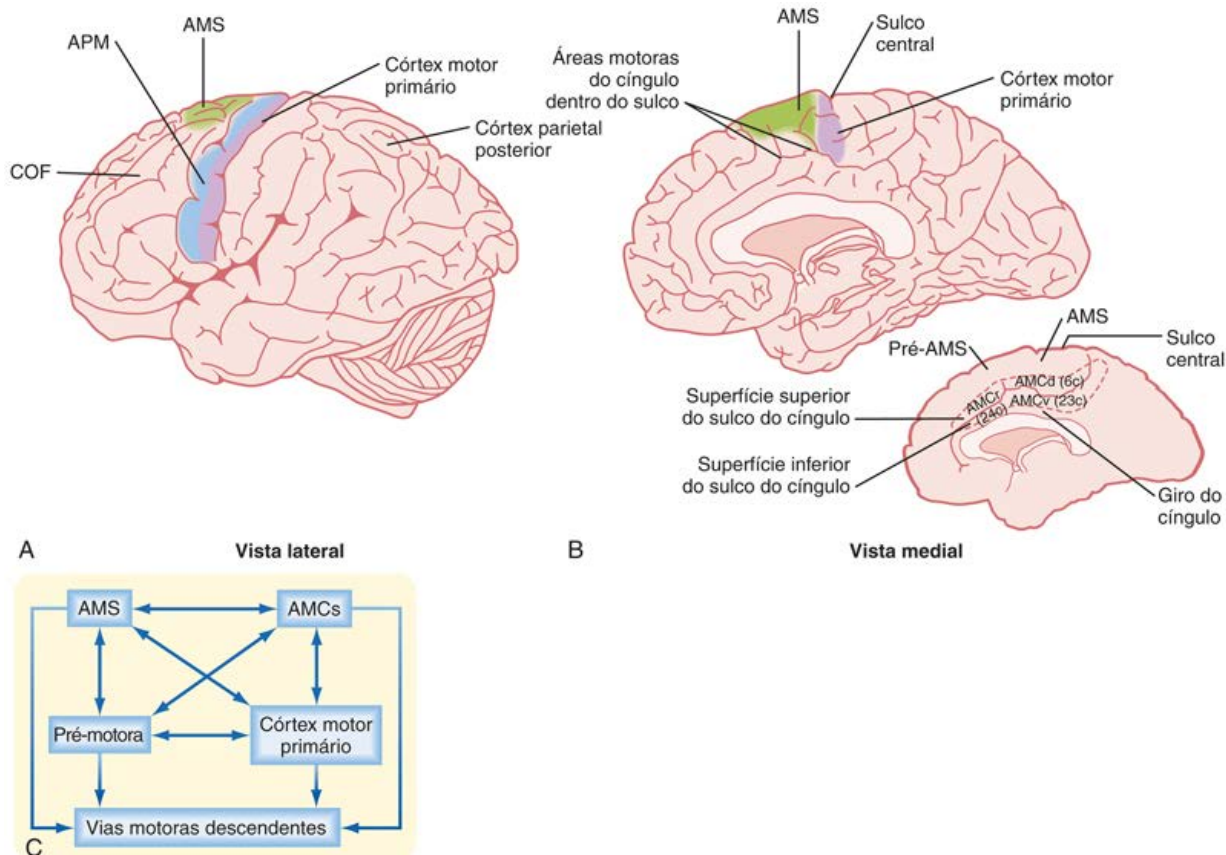


FIG. 9.14 Áreas Motoras do Córtex Frontal. A e B, Vistas lateral e medial de um hemisfério mostrando as principais áreas motoras corticais. COF, campo ocular frontal. A inserção em B mostra as paredes do sulco do cíngulo, que contêm as áreas motoras do cíngulo. Os números entre parênteses são os números das áreas de Brodmann para as áreas motoras do cíngulo (AMCs). C, Diagrama mostrando as interconexões das áreas motoras. AMS, área motora suplementar; APM, área pré-motora.

Embora haja evidências significativas dando respaldo a essa visão hierárquica da geração de movimento voluntário pelo sistema motor cortical, os achados mais recentes têm sugerido uma concepção diferente: a saber, que se deve pensar nas várias áreas motoras como formadoras de uma rede distribuída em paralelo, e não uma hierarquia rígida (Fig. 9.14C). Por exemplo, cada área motora cortical faz sua própria contribuição significativa às vias motoras descendentes; o córtex motor primário contribui com apenas aproximadamente metade das fibras do trato corticospinal que se originam do lobo frontal. Além disso, as várias áreas motoras estão todas conectadas bidirecionalmente entre si, e os resultados dos estudos de registros em unidade isolada descritos mais adiante sugerem que cada uma das áreas desempenha um papel nos vários estádios de planejamento e execução de um movimento. Esse debate é um dos temas da discussão a seguir porque, em seus vários aspectos, a polêmica rede distribuída versus organização hierárquica tem persistido há décadas e provavelmente continuará por mais algum tempo.

Áreas Motoras Corticais

As áreas motoras no córtex cerebral foram originalmente definidas com base em experimentos nos quais estímulos elétricos aplicados ao córtex provocaram um determinado movimento contralateral. O movimento, contudo, também pode ser provocado quando outras áreas corticais são estimuladas mais intensamente. Desse modo, definem-se áreas motoras como aquelas das quais se pode provocar movimento com a mais baixa intensidade de estímulo. Com base nos estudos de estimulação, nos efeitos produzidos por lesões, nos resultados de experimentos anatômicos, nos registros eletrofisiológicos e nos modernos estudos por imagens em humanos, foram reconhecidas muitas áreas “motoras” do córtex cerebral (Fig. 9.14), tais como o córtex motor primário no giro pré-central, a área pré-motora imediatamente rostral ao córtex motor primário, o córtex motor suplementar na face medial do hemisfério, e três áreas motoras do cíngulo localizadas nas paredes do sulco do cíngulo no lobo frontal. Também há regiões corticais em outros lobos cujas atividades estão relacionadas especificamente com os movimentos oculares (seção “Movimento Ocular”).

Organização Somatotópica das Áreas Motoras Corticais

Córtex Motor Primário

O córtex motor primário (ou apenas córtex motor) pode ser definido como a região do córtex da qual são desencadeados os movimentos com a menor intensidade de estimulação elétrica. É essencialmente correspondente à área citoarquitetônica 4 de Brodmann (Fig. 10.3). Nos humanos, localiza-se nas partes do giro pré-central que formam a parede anterior do sulco central e na metade caudal do ápice do giro. Com base em estudos iniciais de mapeamento feitos com estimulação da

superfície, o córtex motor foi descrito como tendo uma organização topográfica semelhante à do córtex somatossensorial. A face, o corpo e a extremidade superior foram representados na superfície lateral, localizando-se a face inferiormente, perto da fissura lateral, o tronco mais superiormente, e a extremidade inferior principalmente na face medial do hemisfério. Essa organização somatotópica costuma ser representada como uma figura ou na forma gráfica do que é chamado de homúnculo motor (Fig. 9.15B). A distorção das várias partes do corpo no homúnculo indica aproximadamente quanto do córtex é dedicado ao seu controle motor. Esse homúnculo simples foi comparado a um teclado de piano e se encaixa bem nas concepções tradicionais de o córtex motor ser o estágio cortical final atuando como retransmissor para enviar comandos motores à medula espinal.

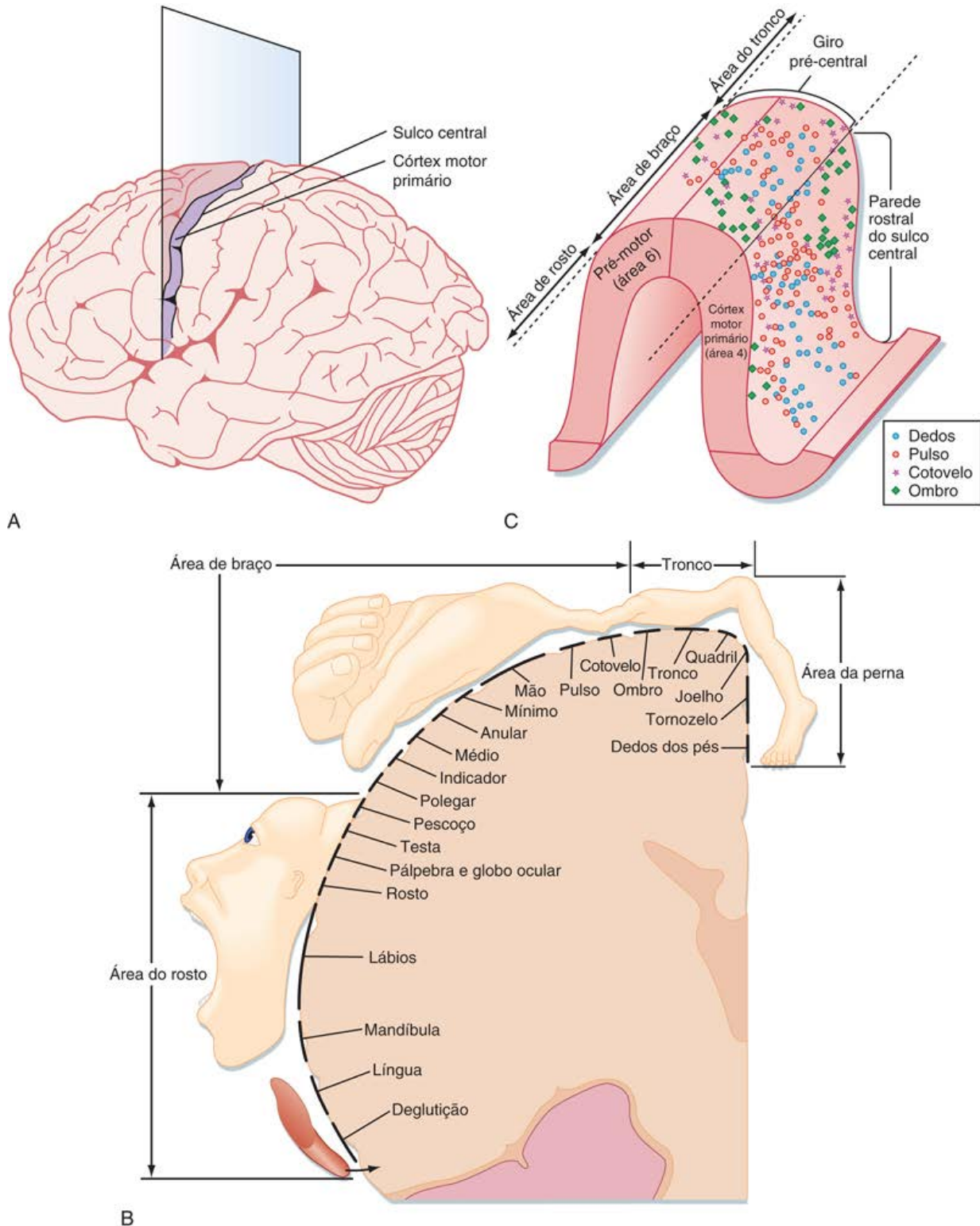


FIG. 9.15 Perspectivas Tradicional e Moderna da Organização Musculotópica do Córtex Motor. A, Vista lateral do cérebro (telencéfalo) mostrando um plano de corte através do giro pré-central (córtex motor primário) que corresponde ao corte mostrado em B. B, Vista clássica da musculotopia do córtex motor ("homúnculo muscular"). C, Perspectiva moderna da organização do córtex motor, na qual cada parte do corpo é representada várias vezes em regiões discretas.

Começando nas décadas de 1960 e 1970, os autores de estudos de mapeamento começaram a usar microeletrodos introduzidos em camadas profundas, eferentes, do córtex para aplicar estímulos. Com essa técnica, chamada de microestimulação intracortical, puderam ser usadas intensidades de estimulação muito mais baixas para provocar movimentos e, assim, se obteve um mapeamento do córtex motor com resolução mais alta, o que revelou uma topografia muito mais complexa do que antes se imaginava (Fig. 9.15C). Verificou-se que o movimento em torno de cada articulação é provocado por muitas colunas não contíguas espalhadas por amplas regiões do córtex motor. Desse modo, as colunas celulares relacionadas com o movimento em torno de uma determinada articulação ficam, de fato, entremeadas a colunas que controlam o movimento em torno de muitas outras articulações. Em suma, embora o córtex motor possa ter grandes divisões correspondentes a uma extremidade ou à cabeça, em cada uma de tais áreas, há uma mistura complexa de colunas celulares que controlam os músculos naquela parte do corpo.

Tal mistura de colunas celulares faz sentido funcional porque a maioria dos movimentos exige a ação coordenada de músculos em toda uma extremidade, e a maior parte da conectividade cortical é localizada (i. e., as colaterais de axônios que conectam diferentes colunas celulares são primariamente confinados a uma região de 1 a 3 mm em torno da coluna da qual se originam). Desse modo, quando várias colunas celulares que controlam o movimento em torno de uma articulação estão presentes e entremeadas a colunas que controlam o movimento em torno de outras articulações, pode-se gerar movimento em várias articulações ao mesmo tempo.

Embora o mapa topográfico do córtex motor seja em parte anatomicamente determinado pela topografia da via corticospinal, também é um mapa dinâmico. Colaterais de axônios ligam as diferentes colunas celulares, de modo que a atividade em uma coluna potencialmente levaria ao movimento em torno de várias articulações. De fato, isso pode acontecer, mas essas conexões intercolunares são moduladas por interneurônios inibitórios que liberam ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor. Isso foi demonstrado com o bloqueio local do GABA em uma região do córtex motor e depois com estimulação da região vizinha. Antes do bloqueio, os estímulos provocaram contrações de um grupo de músculos; mas, uma vez bloqueada a inibição, também foram provocadas contrações em músculos controlados pela região que já não estava inibida (Fig. 9.16). As conexões funcionais entre as colunas celulares podem ser controladas em uma escala de tempo de milissegundos e, dependendo de seu estado, o mapa do córtex motor pode ser radicalmente alterado. Também se sabe que ocorrem alterações plásticas em um período mais longo; por exemplo, o uso (ou não uso) de uma parte do corpo pode afetar o tamanho de sua representação somatotópica.

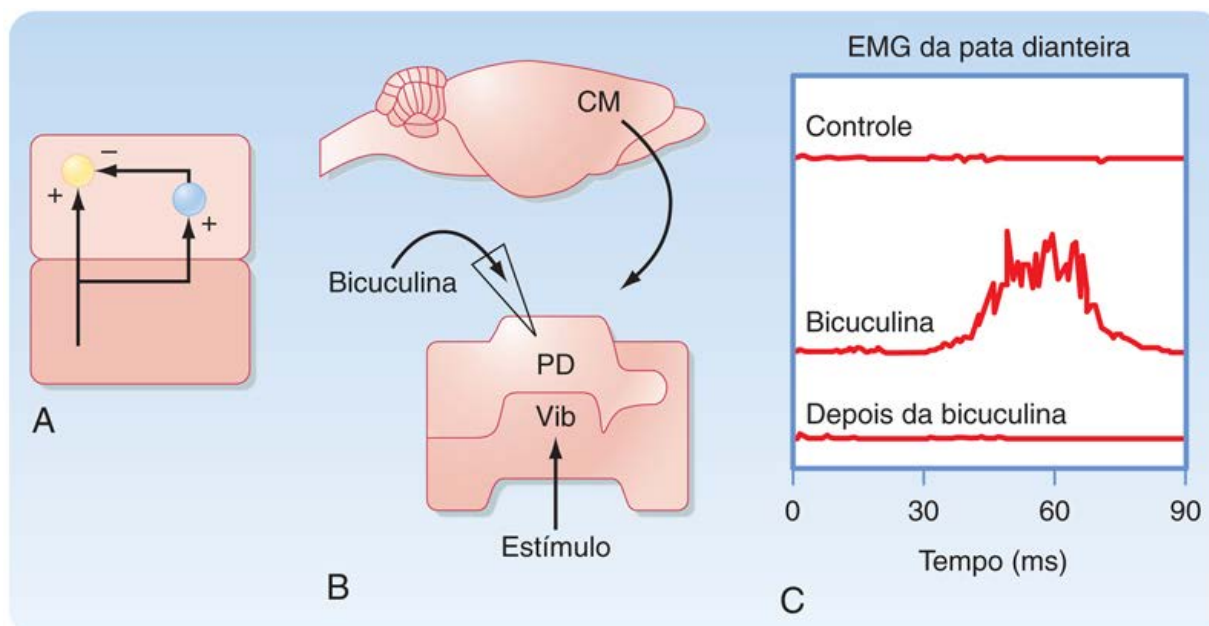


FIG. 9.16 Natureza Dinâmica de um Mapa Musculotópico do Córtex Motor. Os interneurônios GABAérgicos inibitórios têm um papel importante nas respostas motoras à estimulação de cada região do córtex motor. A, Vista esquemática das conexões excitatórias entre duas regiões do córtex motor primário e os neurônios inibitórios locais dentro de uma mesma região. B, Vista esquemática de um encéfalo de rato indicando as regiões do córtex motor (CM) onde foram aplicados estímulos elétricos para provocar movimentos (região Vib) e bicuculina para bloquear as sinapses GABAérgicas (na região PD). PD, pata dianteira; Vib, vibrissa. C, Registros de EMG da pata dianteira mostrando resposta à estimulação da região Vib antes da aplicação de bicuculina, durante ela, e depois que ela foi lavada. Observe que a estimulação de Vib provocou movimento em todas as condições, mas provocou movimento na pata dianteira somente quando os interneurônios inibitórios PD foram bloqueados. (Dados de Jacobs K, Donoghue J. Science. 1991;251:944.)

Área Motora Suplementar

A área motora suplementar (AMS) localiza-se principalmente na superfície medial do hemisfério, imediatamente anterior ao córtex motor primário, e corresponde à parte medial da área 6 de Brodmann (Fig. 9.14). Divide-se em duas regiões: a parte mais posterior é denominada AMS própria (ou apenas AMS), e a parte anterior é chamada de pré-AMS. A AMS própria

é semelhante às outras áreas motoras já comentadas: contém um mapa somatotópico completo, contribui para o trato corticospinal e está interconectada com as outras áreas motoras. Diferentemente, a pré-AMS não se conecta fortemente com outras áreas motoras nem com a medula espinal, mas sim com o córtex pré-frontal.

Os resultados dos estudos de estimulação mostram que, como no córtex motor, existe um mapa somatotópico completo na AMS. A estimulação da AMS pode provocar um movimento isolado em torno de articulações individuais, semelhantemente ao que ocorre depois da estimulação do córtex motor, mas a estimulação precisa ter intensidade mais alta e duração mais longa; além disso, os movimentos provocados costumam ser mais complexos do que os provocados por estimulação do córtex motor. No entanto, a estimulação de longa duração do córtex motor primário também pode provocar movimentos complexos aparentemente intencionais, portanto a distinção não é absoluta. Além disso, a estimulação da AMS pode produzir vocalização ou movimentos posturais complexos, mas também pode ter o resultado oposto, a saber, uma parada temporária do movimento ou da fala. A remoção do córtex motor suplementar retarda o movimento das extremidades opostas e pode resultar em movimentos de preensão forçada com a mão contralateral.

Área Pré-Motora

Esta área situa-se rostralmente ao córtex motor primário e está contida na área 6 de Brodmann na superfície lateral do encéfalo (Fig. 9.14). Ela pode ser diferenciada do córtex motor primário pelas intensidades mais altas de estímulos necessárias para provocar movimento. A área pré-motora tem duas divisões funcionalmente distintas: dorsal e ventral. Como o córtex motor, ambas as divisões são somatotopicamente organizadas e ambas contribuem para o trato corticospinal. A divisão dorsal (PMd) contém um mapa relativamente completo, e representa o membro inferior, o tronco, o membro superior e a face. Diferentemente, o mapa somatotópico da divisão ventral (PMv) limita-se principalmente ao membro superior e à face, tendo apenas pequena representação do membro inferior. Desse modo, a PMv parece ser especializada no controle dos movimentos do membro superior e da cabeça. Uma segunda diferença entre as subdivisões é que a PMd contém uma grande representação dos músculos proximais, enquanto a PMv tem grande representação dos músculos distais.

Áreas Motoras do Giro do Cíngulo

Estas áreas motoras localizam-se no sulco do cíngulo aproximadamente no mesmo nível anteroposterior que a AMS. Existem três áreas motoras do giro do cíngulo (dorsal, ventral e rostral; Fig. 9.14B). Cada uma contém um mapa somatotópico e contribui para o trato corticospinal. A microestimulação nessas áreas provoca um movimento semelhante àquele provocado pela estimulação do córtex motor, exceto que, novamente, são necessárias intensidades de estímulo mais altas. Os registros de neurônios individuais durante os movimentos têm mostrado que a atividade espontânea dos neurônios nas áreas motoras do cíngulo relaciona-se com a preparação e a execução de movimentos.

Conexões das Áreas Motoras Corticais

As áreas motoras do córtex recebem aferência de várias fontes corticais e subcorticais; entretanto, a maior fonte de sinapses em uma área é a própria área: especificamente, as conexões intrínsecas locais. Além disso, todas as áreas motoras descritas antes estão conectadas bidireccionalmente entre si com alta especificidade topográfica (Fig. 9.14C). Por exemplo, as regiões do membro superior do córtex motor primário e as áreas motoras do cíngulo fazem projeções entre si. Vias ascendentes retransmitem informações sensoriais ao tálamo. Essas informações podem chegar ao córtex motor diretamente do tálamo ou indiretamente por meio do córtex somatossensorial. As informações somatossensoriais e visuais são transmitidas às áreas motoras a partir do córtex parietal posterior. As áreas motoras do córtex também recebem informações através de circuitos que as interconectam com as outras regiões importantes do encéfalo envolvidas no controle motor, a saber, o cerebelo e os núcleos da base. Essas duas estruturas projetam-se para partes distintas do tálamo (os núcleos ventrais lateral e anterior), que então se projetam para as áreas motoras corticais.

A eferência das áreas motoras corticais à medula espinal e ao tronco encefálico é conduzida por meio de várias vias descendentes. Essas vias incluem não apenas as projeções diretas através dos tratos corticospinal e corticonuclear (para os núcleos de nervos cranianos), mas também as projeções indiretas para o núcleo rubro e para vários núcleos na formação reticular. As projeções descendentes dessas regiões no tronco encefálico foram analisadas na seção “Vias Motoras Descendentes”. O controle dos músculos da cabeça e do pescoço é mediado por projeções para vários núcleos de nervos cranianos. As regiões motoras também se projetam para o cerebelo e núcleos da base, assim completando as alças neuroanatômicas com essas estruturas. A principal conexão com o cerebelo é por meio das projeções corticopontinas para os núcleos pontinos, os quais, por sua vez, projetam-se para o cerebelo. Além disso, as áreas motoras corticais projetam-se principalmente por meio de vias dissinápticas que fazem sinapse no mesencéfalo, ao núcleo olivar inferior, outra área pré-cerebelar importante. As regiões motoras corticais projetam-se diretamente para o estriado dos núcleos da base. Finalmente, existem projeções importantes para o tálamo, pelas quais o córtex regula as informações que recebe.

Atividade das Células do Córtex Motor

O papel de cada um dos neurônios do córtex motor no controle do movimento tem sido extensamente investigado em macacos treinados. Nesses experimentos, as descargas de um neurônio no córtex motor primário são registradas durante a execução de um movimento simples previamente aprendido, como a flexão do punho, feito imediatamente em resposta a

um sinal sensorial (Fig. 9.17). Verificou-se que os neurônios do córtex motor mudam suas taxas de descargas antes do início do movimento, e o início dessa alteração se correlacionou com o tempo de reação (o tempo desde o sinal até o início do movimento). Além disso, nessa tarefa, as alterações das descargas dos neurônios do córtex motor frequentemente se correlacionaram com a força contrátil do músculo que gerou o movimento e com a taxa de alteração na força, e não com a posição da articulação. Esses achados sugerem que tais células estejam envolvidas nos estádios finais de planejamento e execução dos movimentos, o que é condizente com o ponto de vista hierárquico das áreas motoras corticais.

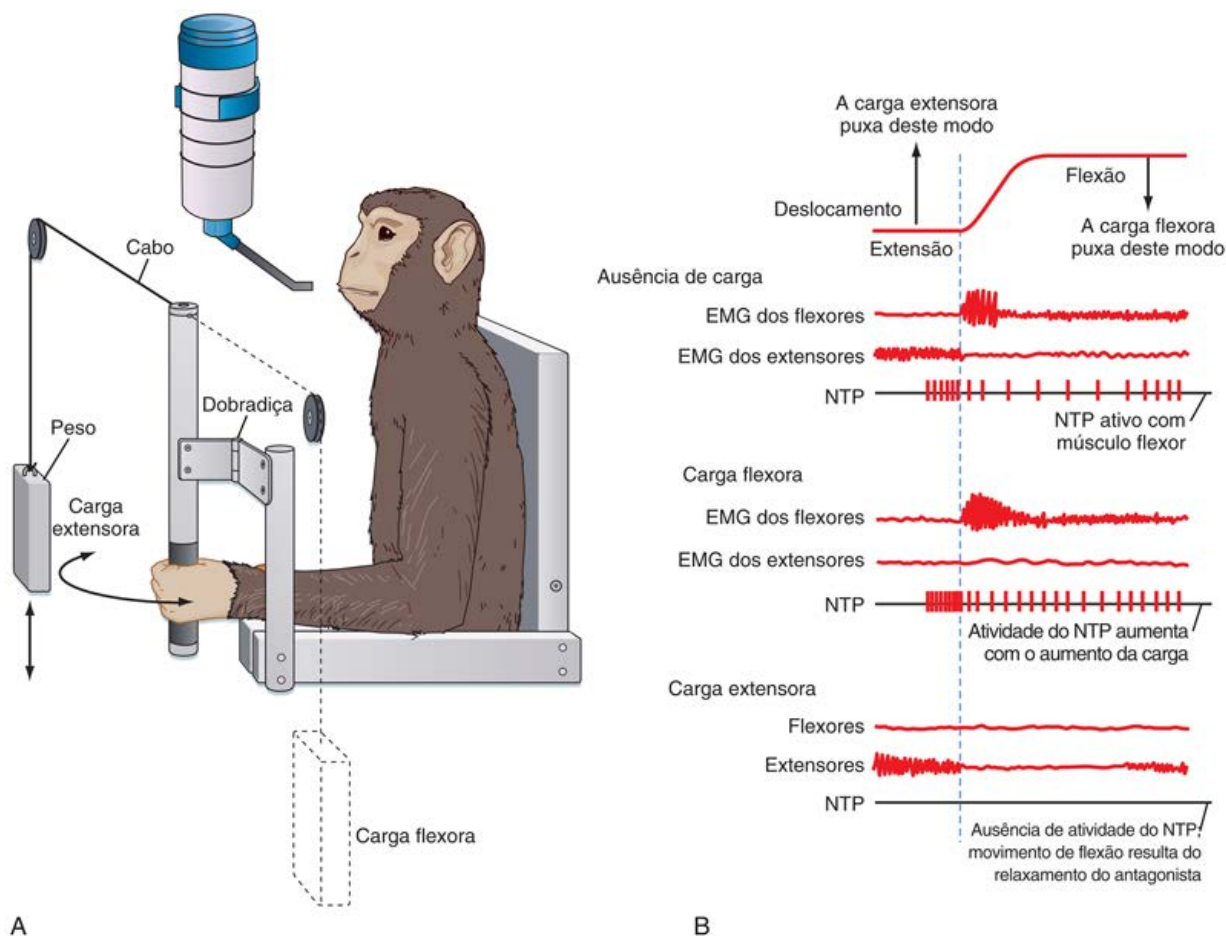
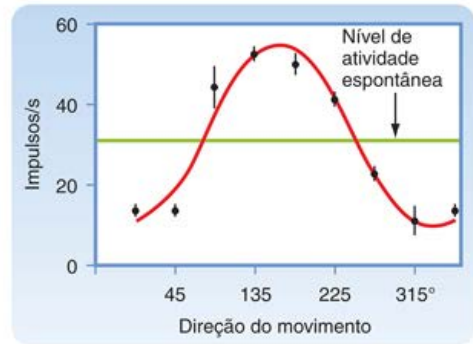
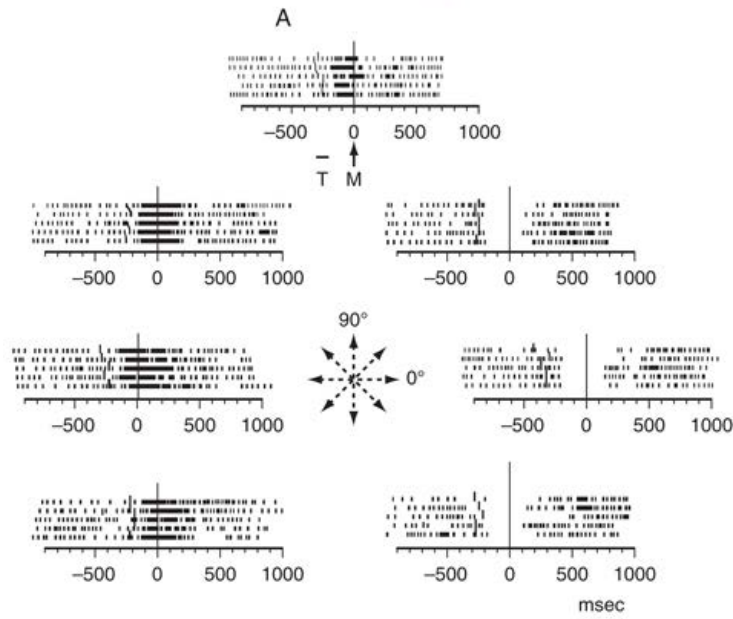
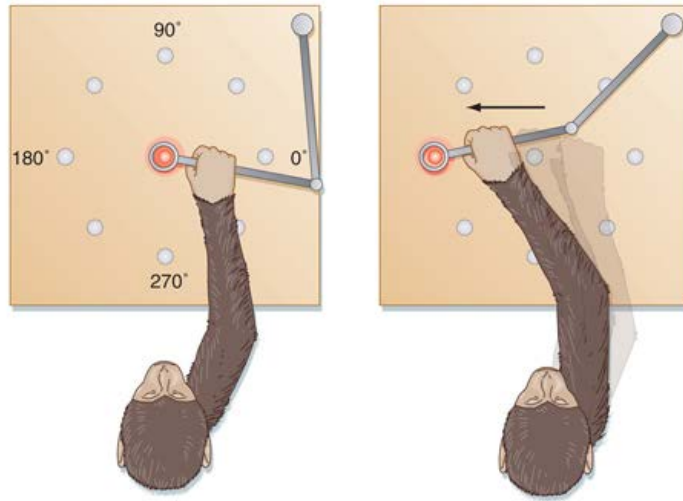


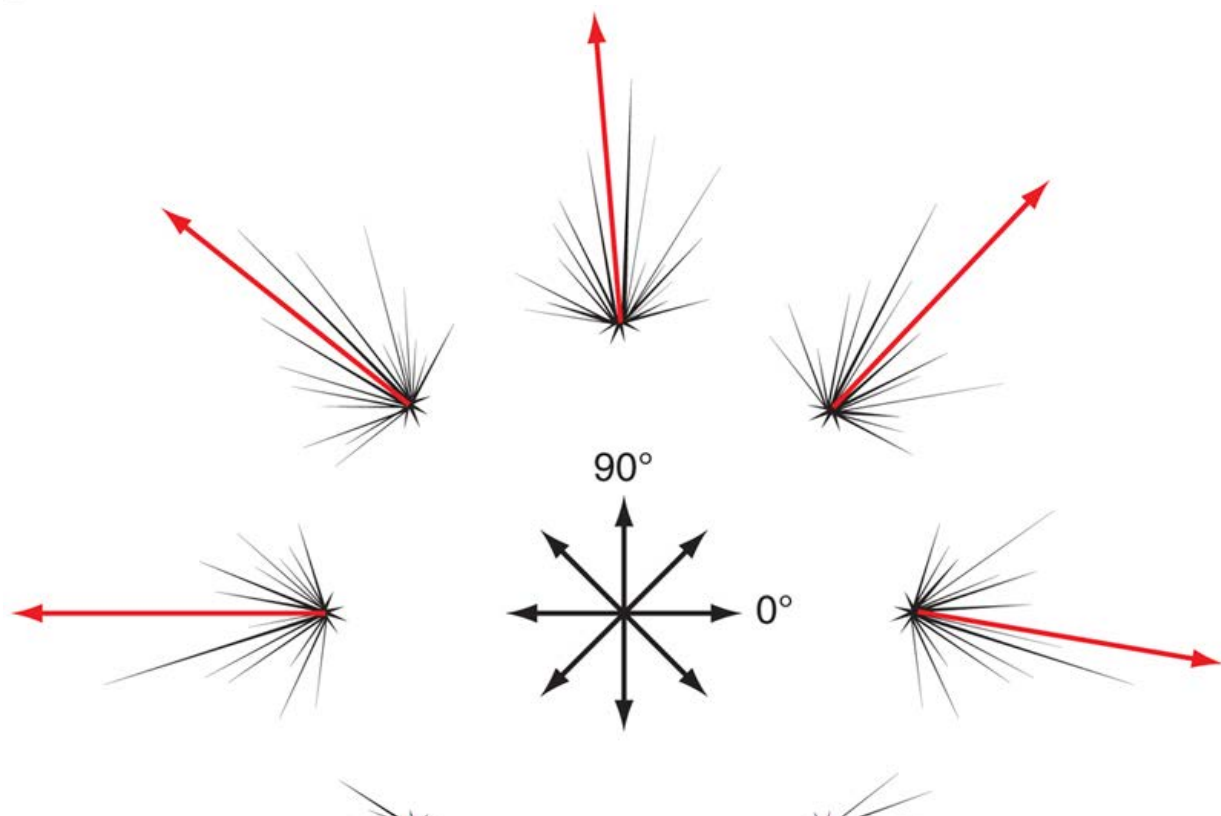
FIG. 9.17 A, Arranjo experimental para registro da atividade de um neurônio corticospinal enquanto um macaco realiza movimentos treinados do punho. Usa-se um eletrodo de estimulação para desencadear potenciais de ação antidrômicos usados para identificar o neurônio do córtex motor especificamente como um neurônio do trato piramidal. Os estímulos não são aplicados enquanto o macaco está realizando movimentos. B, O neurônio do trato piramidal (NTP) efetua descargas antes do início do movimento ou da atividade de EMG quando os flexores precisam gerar força (condições sem carga e com carga flexora). Além disso, a taxa de descargas correlaciona-se com o nível de força flexora necessária. Na condição de carga extensora, os flexores não precisam se contrair para gerar movimento e, assim sendo, não há atividade nesse NTP. O traçado superior mostra o movimento do punho, que é essencialmente idêntico para todas as três condições experimentais. Desse modo, a atividade desta célula envolve codificar a magnitude e a direção da força, mas não o deslocamento. (Figura baseada no trabalho de Evarts et al.)

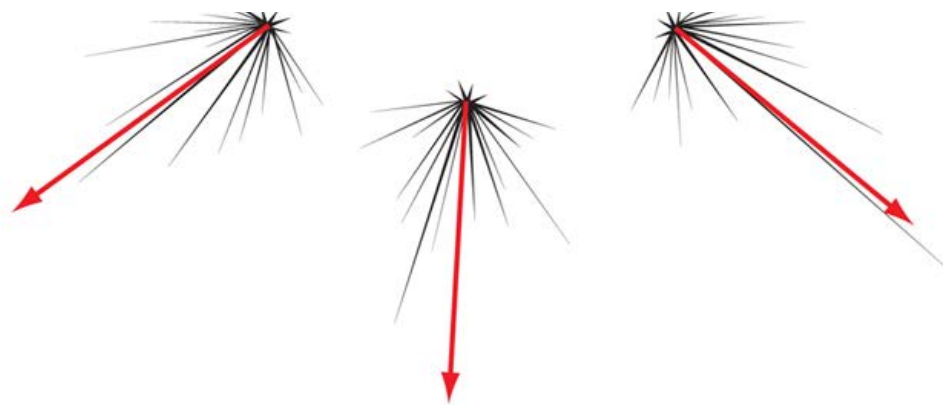
No entanto, até mesmo nesses experimentos iniciais, as taxas de descargas de algumas células do córtex motor pareceram relacionar-se com os estádios iniciais de planejamento. Além disso, mesmo quando um macaco foi treinado para demorar a execução do movimento por certo período depois do sinal, as taxas de descargas dos neurônios do córtex motor ainda mudaram apesar da ausência de movimento. Tal atividade “relacionada com a preparação” tem sido amplamente confirmada em várias outras tarefas e sugere que a atividade do córtex motor pode estar envolvida nos estádios iniciais de planejamento juntamente com a atividade em outras áreas motoras do córtex. Também sugere a possibilidade de que outros sistemas, talvez subcorticais, sejam necessários para gerar um sinal desencadeante para o início do movimento.

Em estudos subsequentes, os pesquisadores têm usado tarefas em que animais são treinados para movimentar um manipulador (dispositivo com uma alça para segurar e um pequeno círculo na extremidade) para capturar um alvo iluminado em uma superfície à frente deles (Fig. 9.18A). Esses experimentos demonstraram que as células na região do membro superior do córtex motor mostraram alterações nas taxas de descargas em resposta a movimentos em muitas direções diferentes e, portanto, foram descritas como grosseiramente sintonizadas (Fig. 9.18B). Isso significa que uma célula que mostrou aumento máximo para um movimento em uma determinada direção, chamada de sua direção preferida, também mostraria aumentos um pouco menores ou até diminuições para movimentos em outras direções (Fig. 9.18C). Além disso, as direções preferidas das diferentes células se distribuíram uniformemente através de todos os 360 graus possíveis de direções de movimentos.



B





D

FIG. 9.18 A, Configuração experimental em que um macaco segura o braço do aparato e captura pequenos pontos de luz com a extremidade distal do braço. O macaco primeiramente captura o ponto de luz central e depois captura qualquer um dos alvos em torno que se torne iluminado. B, Gráficos rasterizados mostrando a atividade de uma célula do córtex motor durante o movimento em oito direções diferentes. T indica o momento em que o alvo de luz acende, enquanto M indica o momento de início do movimento, que está no centro de cada raster. Cada marca em um raster representa um potencial de ação de uma célula do córtex motor, e cada fileira de marcas mostra a atividade da célula durante um teste. C, A função cosseno foi ajustada ao nível de descargas em função da direção do movimento. A barra horizontal indica a taxa média de descargas espontâneas na ausência de um movimento vindouro. Observe que, na maioria das direções, a atividade nos períodos imediatamente anteriores e durante o movimento mudou significativamente em relação à condição basal. D, Modelo vetorial de atividade populacional no córtex motor. As linhas negras representam vetores de células individuais. Quando todos eles são somados para uma direção de movimento, os pontos vetoriais resultantes da população (vermelho) estão, essencialmente, na direção do movimento vindouro. (B e C, Modificada de Georgopoulos AP et al., *J Neurosci.* 1982;2:1527. D, Modificada de Georgopoulos AP et al. In Massion J et al. [eds.] *Experimental Brain Research Series*; vol. 7: *Neuronal Coding of Motor Performance*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.)

Esses resultados indicaram que uma célula em particular provavelmente está envolvida na maioria dos movimentos do membro superior, mas também levantaram a questão de qual seria a precisão dos movimentos feitos com células assim tão grosseiramente sintonizadas. Sugeriu-se que, embora as alterações na atividade de células individuais não pudessem precisar exatamente ou especificar a direção do movimento vindouro, a atividade resultante da população celular inteira poderia. Para testar essa ideia, foram feitos modelos em que a atividade de cada célula é representada como um vetor (Fig. 9.18D). A direção de cada vetor celular é determinada pela direção preferida da célula, e a magnitude do vetor para um movimento em particular é proporcional à taxa de descargas da célula durante o tempo que precede o movimento. Os vetores de células individuais (Fig. 9.18D, linhas negras) de centenas de células podem, então, ser vetorialmente somados para se chegar a uma resultante ou vetor populacional (Fig. 9.18D, linhas vermelhas) que faça a previsão acurada do movimento vindouro.

Uma das dificuldades para avaliar a relação entre as descargas das células corticais e os vários parâmetros de movimentos, como força, velocidade, deslocamento e localização do alvo, é que esses parâmetros normalmente se correlacionam entre si. Portanto, têm sido usadas variações das tarefas descritas anteriormente para descorrrelacionar esses vários parâmetros (i. e., usar pesos para variar a força necessária para fazer um movimento sem mudar o deslocamento, conforme ilustrado na Fig. 9.17A; ou girar a posição inicial do punho para que diferentes músculos sejam necessários para gerar a mesma trajetória no espaço externo). Os resultados desses experimentos mostraram que a atividade das células motoras do córtex possa estar relacionada com cada um dos vários estádios do planejamento motor. Além disso, a atividade de uma célula isolada pode estar inicialmente correlacionada com um parâmetro e depois mudar à medida que se aproxima o momento do início do movimento.

Atividade em Outras Áreas Motoras Corticais

A atividade nas áreas pré-motora e motora suplementar de muitas maneiras é semelhante à do córtex motor primário. As células nessas áreas mostram uma atividade relacionada com o movimento vindouro, e tal atividade correlaciona-se com parâmetros de movimento, como deslocamento, força e localização do alvo, assim como é a atividade no córtex motor primário, o que é compatível com a ideia de rede distribuída das áreas motoras corticais. Na verdade, parece haver algumas diferenças reais entre as áreas também, embora essas diferenças possam ser mais quantitativas do que qualitativas. Por exemplo, a porcentagem de células nas áreas pré-motora e motora suplementar que mostram atividade relacionada com os estádios iniciais do planejamento motor é mais alta do que a de células no córtex motor primário. Além disso, as áreas pré-motora e motora suplementar podem ser distinguidas entre si pelo envolvimento aparentemente maior da área pré-motora nos movimentos feitos após sinais externos (como na tarefa mostrada na Fig. 9.18) e pelo maior envolvimento da área motora suplementar nos movimentos feitos em resposta a sinais internos (autoiniciados). As pesquisas também têm revelado que cada uma dessas áreas é funcionalmente heterogênea e, portanto, pode ainda ser subdividida; entretanto, tais detalhes estão além do objetivo desta discussão.

Controle Motor pelo Cerebelo

Resumo do Papel do Cerebelo no Controle Motor

No início da década de 1900, os cientistas mostraram que a lesão do cerebelo levava a déficits de coordenação motora. Isso quer dizer que a lesão ou perda do cerebelo não leva à paralisia, à perda de sensibilidade ou a uma incapacidade de entender a natureza de uma tarefa; em vez disso, leva a uma incapacidade de realizar bem os movimentos. Ainda assim, tem sido difícil definir o papel ou papéis precisos do cerebelo na geração de movimentos, embora, paradoxalmente, os cientistas tenham conhecimentos mais detalhados de sua organização anatômica e fisiológica enganosamente simples do que de qualquer outra região do SNC. Propõe-se que o cerebelo desempenhe um papel fundamental na aprendizagem e na execução dos movimentos voluntários e de certos movimentos reflexos. No entanto, as hipóteses sobre esses papéis enfrentam desafios significativos que impedem sua aceitação completa. Nesta seção, são discutidos os efeitos comportamentais da lesão cerebelar, é feita uma descrição de sua conectividade tanto intrínseca como com o restante do SNC e, finalmente, uma discussão sobre sua atividade.

Consequências Comportamentais da Lesão Cerebelar

A lesão de um lado do cerebelo compromete ipsilateralmente a função motora do corpo. Isso reflete um duplo cruzamento da maior parte da eferência relacionada com o cerebelo no seu caminho para os motoneurônios. O primeiro cruzamento tipicamente ocorre na via eferente cerebelar, enquanto o segundo tem lugar nas vias motoras descendentes. Por exemplo, o cerebelo projeta-se para o córtex motor contralateral através do tálamo, e a via corticospinal cruza novamente na linha média na parte inferior do bulbo.

Os déficits motores específicos que resultam de lesões cerebelares dependem de qual componente funcional do cerebelo seja mais afetado. Se o lobo floclunodular for lesado, os transtornos motores serão semelhantes aos produzidos por uma lesão do aparelho vestibular; tais transtornos incluem dificuldade de equilíbrio e de marcha e, muitas vezes, nistagmo. Se o verme for afetado, o distúrbio motor afetará o tronco; e, se a região intermédia ou o hemisfério estiver envolvido, ocorrem transtornos motores nas extremidades. A parte das extremidades afetadas depende do local da lesão; as lesões hemisféricas afetam os músculos distais mais do que as lesões paravermiais.

Os tipos de disfunção motora na doença cerebelar abrangem os transtornos da coordenação, do equilíbrio e do tônus muscular. A falta de coordenação é chamada de ataxia e costuma se manifestar como uma dismetria, um quadro no qual os erros na direção e na força do movimento impedem um membro de se movimentar fluidamente até uma posição desejada. A ataxia também pode se manifestar como uma disdiadococinesia, na qual é difícil executar movimentos alternantes rápidos de supinação e pronação do membro superior. Quando se tenta um movimento mais complicado, ocorre decomposição do movimento, na qual o movimento é efetuado em uma série de etapas distintas, e não como uma sequência suave. Aparece um tremor de intenção quando se pede ao sujeito para tocar um alvo; a mão (ou pé) afetada desenvolve um tremor cuja magnitude aumenta à medida que se aproxima do alvo. Quando há transtorno do controle postural, pode-se ver o comprometimento do equilíbrio, e o indivíduo tende a cair na direção do lado afetado e pode caminhar com base larga (ataxia da marcha). A fala pode ser lenta e indistinta; esse defeito é chamado de fala escandida. O tônus muscular pode estar diminuído (hipotonia), exceto no caso de lesões da parte anterior do verme cerebelar (veja a seção sobre a rigidez de descerebração); a diminuição do tônus pode estar associada a um reflexo patelar pendular. Isso pode ser demonstrado desencadeando-se um reflexo miotático fásico do músculo quadríceps percutindo o tendão patelar. A perna continua a oscilar para frente e para trás por causa da hipotonia, diferentemente da oscilação altamente amortecida em uma pessoa normal.

Esses transtornos refletem, em parte, um ritmo anormal das contrações musculares. Normalmente, os movimentos das extremidades envolvem surtos precisos de atividade rítmica de EMG nos músculos agonistas e antagonistas. Existe um surto de atividade agonista inicial, seguido por outro antagonista e, finalmente, um segundo surto agonista. Na lesão cerebelar, o ritmo relativo desses surtos é anormal (Fig. 9.19).

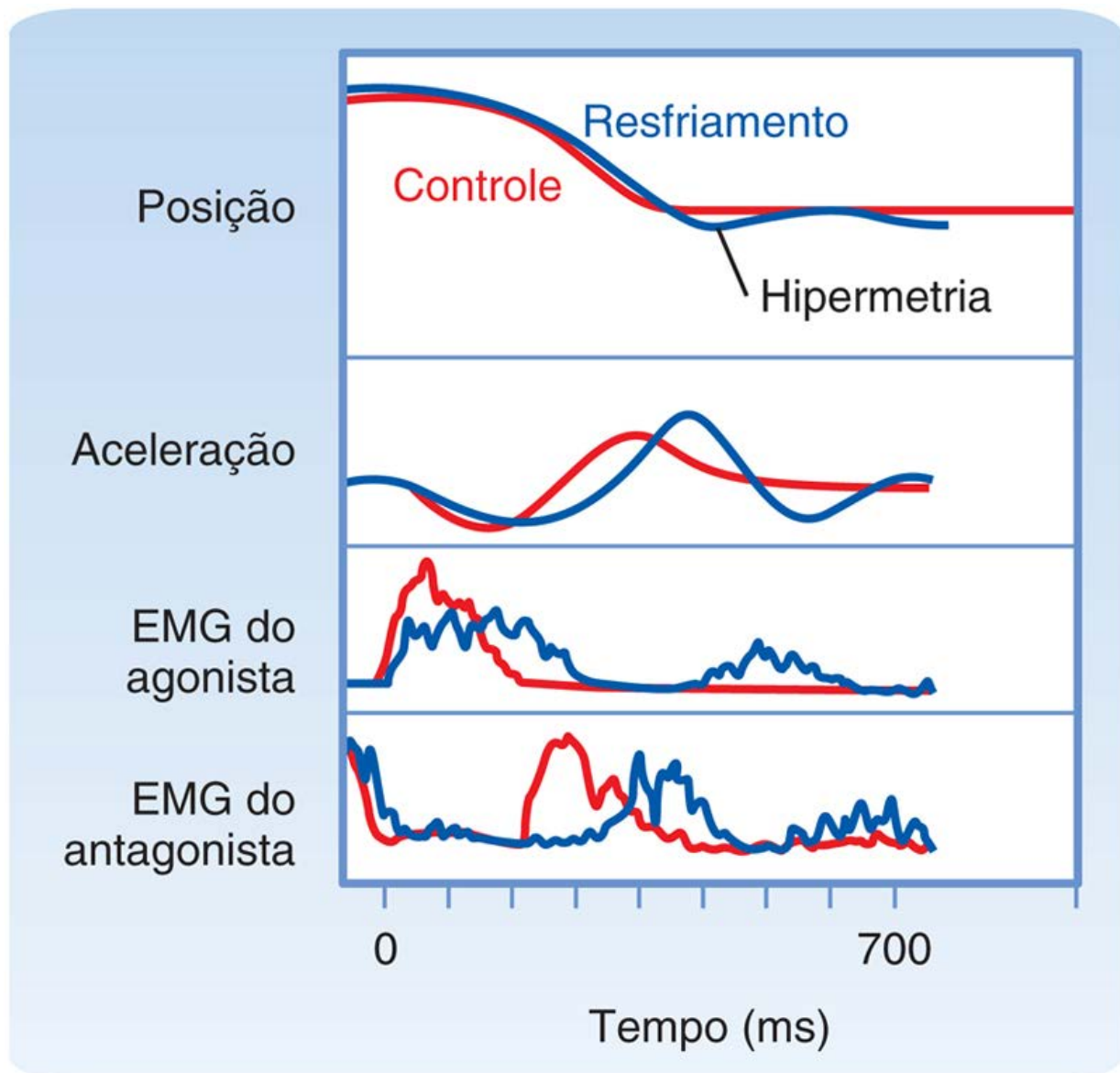
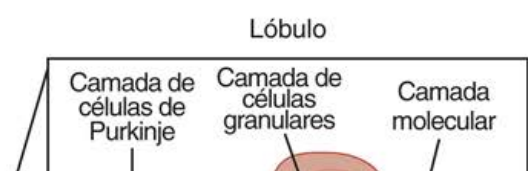


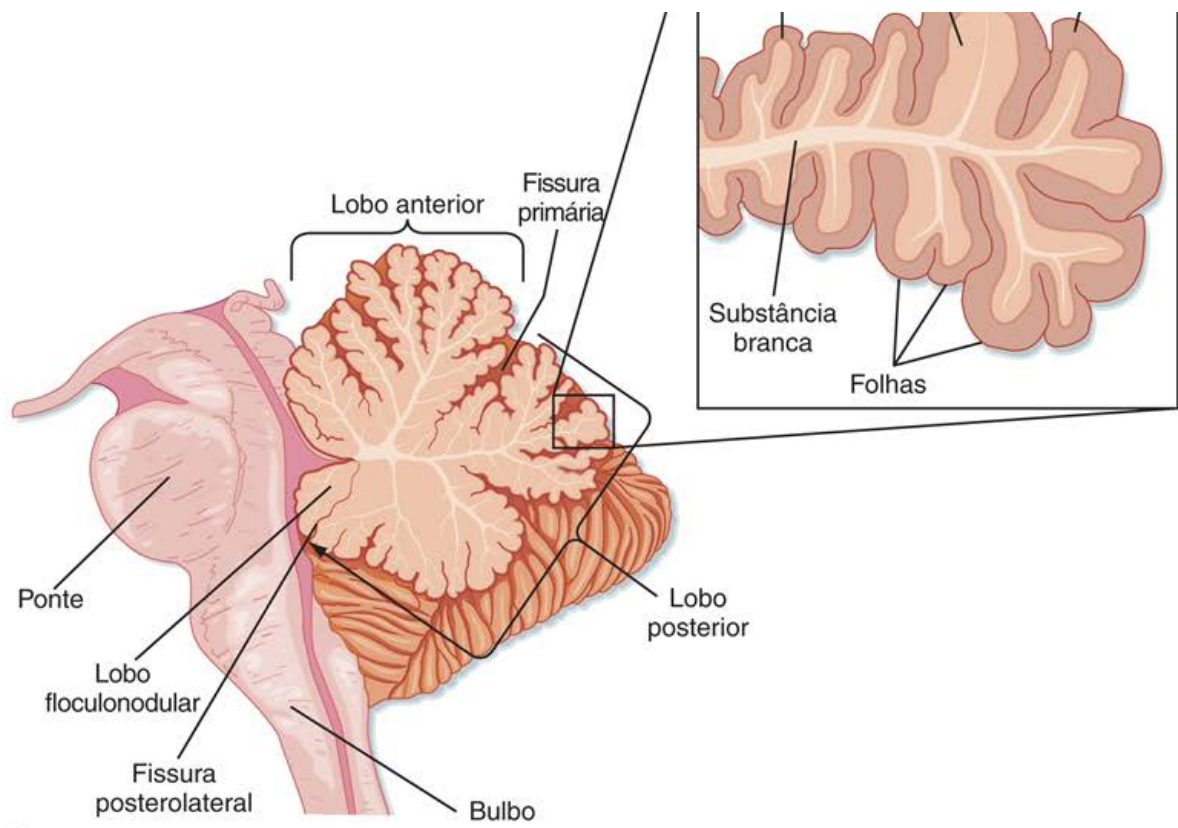
FIG. 9.19 A Interrupção da Atividade Cerebelar Altera a Sequência de Respostas EMG durante o Movimento. Os núcleos cerebelares foram resfriados para bloquear temporariamente sua função enquanto os macacos realizavam movimentos em torno do seu cotovelo. A perda de atividade cerebelar interrompe o controle temporal das séries alternadas de descargas EMG de agonistas e antagonistas. Isso leva à aceleração anormal da extremidade e a uma trajetória de movimento que ultrapassa a posição do alvo (hipermetria). (Dados de Flament D, Hore J. J Neurophysiol. 1986;55:1221.)

Organização Cerebelar

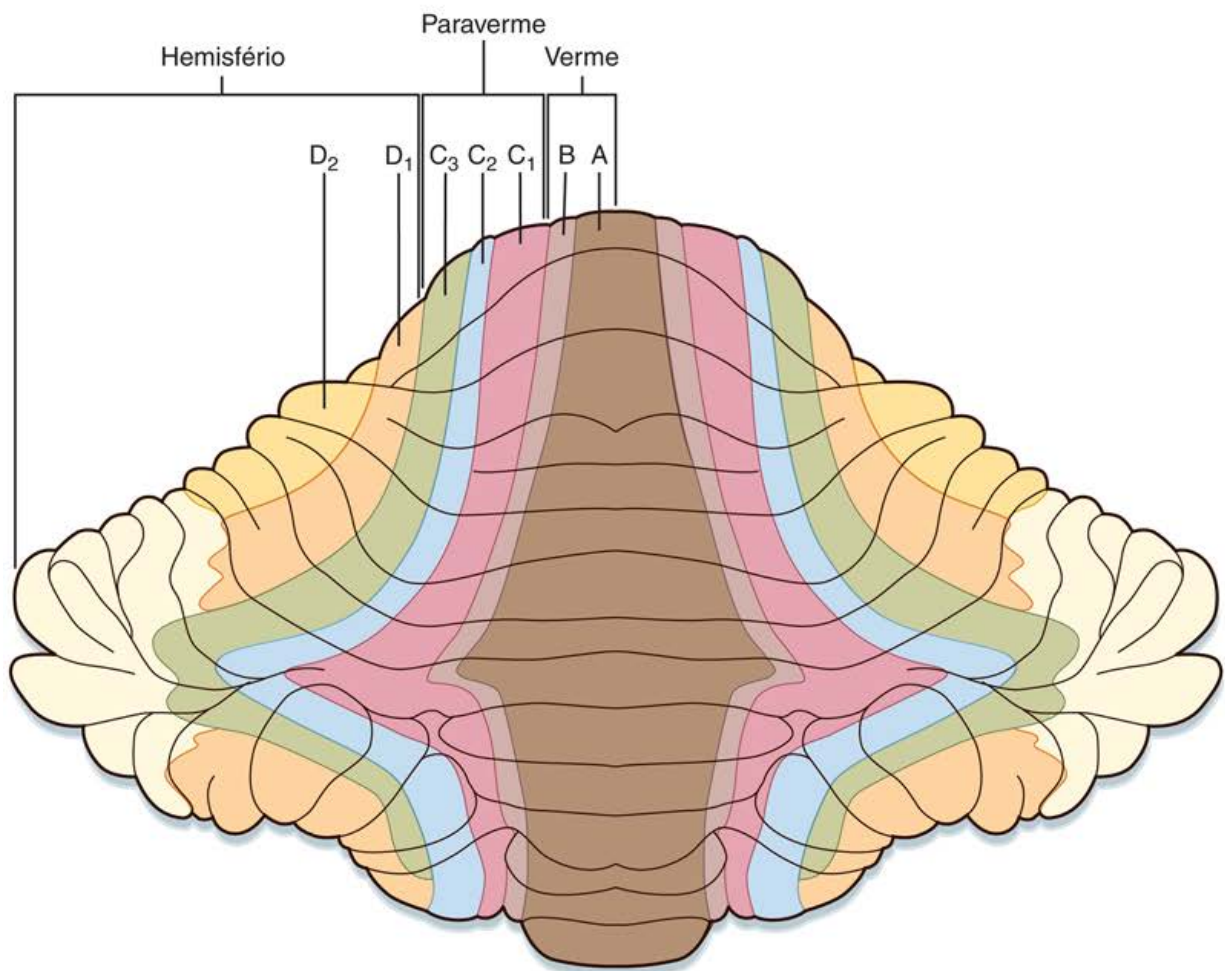
O cerebelo ("pequeno cérebro") localiza-se na fossa posterior do crânio, imediatamente abaixo do lobo occipital, e se conecta ao tronco encefálico por meio de três pedúnculos cerebelares (superior, médio e inferior). A partir da superfície externa, somente o córtex é visível. Profundamente no córtex, fica a substância branca do cerebelo, e enterrados na substância branca estão quatro núcleos cerebelares: prosseguindo de medial para lateralmente, os núcleos do fastígio, globoso, emboliforme e denteado. Os dois núcleos do meio costumam estar agrupados e são denominados núcleos interpostos. Em sua maioria, as fibras aferentes cerebelares ao córtex e aos núcleos entram no cerebelo através dos pedúnculos inferior e médio, e as fibras eferentes dos núcleos cerebelares saem através do pedúnculo superior.

O córtex cerebelar divide-se em três lobos assim dispostos da posição rostral para caudal: lobo anterior, lobo posterior e lobo floclonodular (Fig. 9.20A). Os lobos cerebelares são separados por duas grandes fissuras, a fissura primária e a fissura posterolateral, e cada lobo é composto por um ou mais lóbulos. Cada lóbulo do córtex cerebelar é composto por uma série de dobras chamadas de folhas.

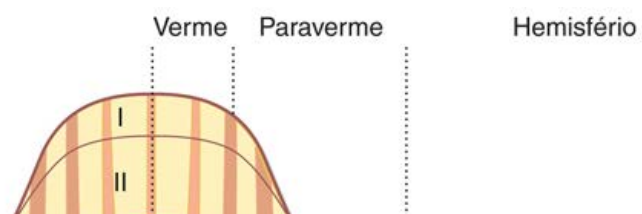


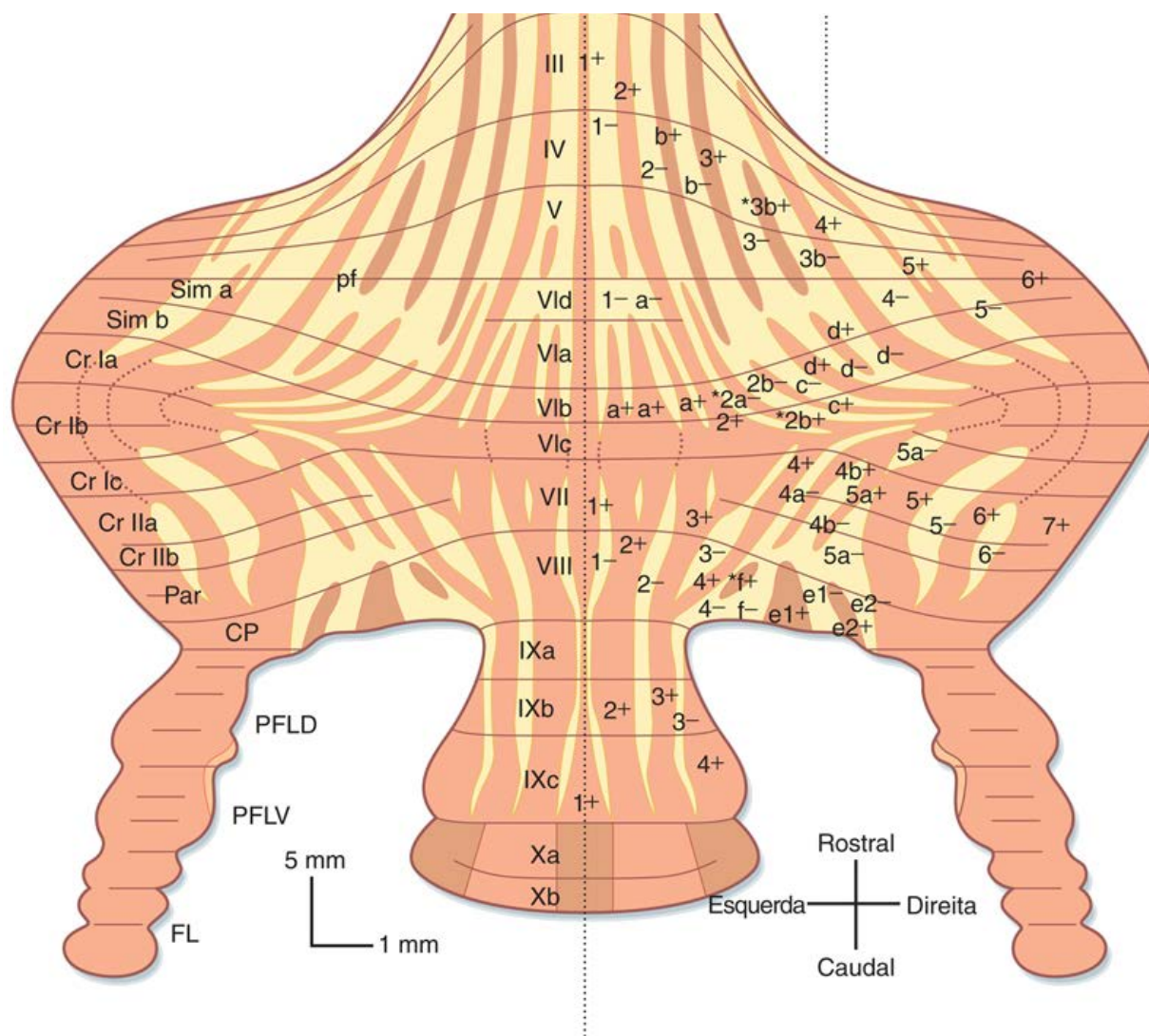


A



B





C

FIG. 9.20 Divisões Anatômicas do Cerebelo. A, Vista sagital média esquemática do dobramento do córtex em lobos, lóbulos e folhas. B, Vista esquemática sem dobras do córtex cerebelar de um furão para ilustrar os esquemas mais antigos de compartimentalização que dividem o córtex cerebelar em três (verme, paraverme e hemisfério) e depois em sete zonas que correm longitudinalmente (A, B, C₁, C₂, C₃, D₁, D₂). A parte em amarelo claro de cada hemisfério indica uma área para a qual não existem dados. C, Visão esquemática sem dobras do cerebelo de um rato mostrando sua divisão em mais de 20 compartimentos de acordo com a coloração para marcadores moleculares: neste caso, zebrina II (aldolase C). As letras e números na metade direita do cerebelo indicam o número do compartimento de zebrina. Os algarismos romanos do centro para baixo indicam os lóbulos cerebelares. Os nomes no hemisfério esquerdo indicam os nomes dos lóbulos cerebelares. CP, cúpula da pirâmide; Cr, pilar; FL, flóculo; fp, fissura primária; Par, paramediano; PFLD, paraflóculo dorsal; PFLV, paraflóculo ventral; Sim, simplex. (B, Modificada de Voogd J. In Linás RR [ed.]. *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*. Chicago: American Medical Association; 1969, C, Cortesia do Dr. Izumi Sugihara.)

O córtex cerebelar também se divide em compartimentos longitudinais (Fig. 9.20B e C). Inicialmente, o córtex cerebelar era dividido em três de tais compartimentos: o verme, que se situa na linha média; o paraverme, adjacente a ambos os lados do verme; e os hemisférios laterais. Essas regiões agora se subdividem em muitos outros compartimentos com base na mieloarquitetura (padrões dos feixes axonais na substância branca) e nos padrões de expressão de moléculas específicas, como a aldolase C. Embora não se conheça inteiramente o significado funcional desses compartimentos, a topografia das fibras aferentes cerebelares, particularmente o sistema olivocerebelar, alinha-se precisamente com eles, e as propriedades dos campos receptivos das células de Purkinje cerebelares também tendem a seguir esse esquema de organização.

Córtex Cerebelar

Sistemas Aferentes

Existem duas classes principais de sistemas aferentes cerebelares: fibras musgosas e fibras olivocerebelares. As fibras musgosas recebem esse nome por causa de seu aspecto distintivo no córtex cerebelar: à medida que uma fibra musgosa atravessa a camada granular, ocasionalmente se expande e envia um grupo de pequenos ramúsculos retorcidos. Essas entidades são chamadas de rosetas e são pontos de contato sináptico entre essas fibras e os neurônios na camada granular. As fibras musgosas originam-se de muitas fontes, ou seja, da medula espinal (as vias espinocerebelares), dos núcleos da coluna dorsal (grácil e cuneiforme), do núcleo do trigêmeo, dos núcleos na formação reticular, das fibras aferentes primárias vestibulares, dos núcleos vestibulares, dos núcleos cerebelares e dos núcleos pontinos. Os detalhes dos padrões de projeção

específicos das fibras musgosas estão além da finalidade deste capítulo; entretanto, vale a pena observar alguns pontos gerais:

1. As fibras musgosas são excitatórias.
2. Elas transmitem informações exteroceptivas e proprioceptivas do corpo e da cabeça e formam pelo menos dois mapas somatotópicos do corpo no córtex cerebelar. No entanto, como os do córtex motor, esses mapas são fraturados no sentido de que regiões corporais contíguas não são necessariamente representadas em áreas contíguas do córtex cerebelar; em vez disso, os mapas são mosaicos complicados.
3. As fibras musgosas que transmitem informações vestibulares restringem-se ao lobo floculonodular e regiões do verme. Como consequência, o lobo floculonodular e as regiões do verme algumas vezes são denominados vestibulocerebelo. No entanto, essas mesmas regiões também recebem várias outras informações (p. ex., visuais, cervicais, oculomotoras) e, portanto, sua função não é exclusivamente vestibular.
4. As maiores fontes de fibras musgosas são os núcleos pontinos, que servem para retransmitir informações de grande parte do córtex cerebral.
5. As fibras musgosas entram no cerebelo através de todos os três pedúnculos cerebelares e fornecem fibras colaterais para os núcleos cerebelares antes de se dirigirem ao córtex. Em resumo, por meio do sistema de fibras musgosas, o cerebelo recebe ampla variedade de informações sensoriais, bem como informações descendentes relacionadas com a motricidade e com a função cognitiva.

Diferentemente das origens diversas das fibras musgosas, as fibras olivocerebelares originam-se de um único núcleo: o núcleo olivar inferior, que se localiza na parte rostral do bulbo, imediatamente dorsal e lateral às pirâmides. Quase todos os neurônios olivares são células de projeção cujos axônios saem do núcleo sem dar colaterais e depois atravessam o tronco encefálico e entram no cerebelo primariamente através do pedúnculo cerebelar inferior. Como as fibras musgosas, os axônios olivocerebelares são excitatórios e enviam colaterais aos núcleos cerebelares ao subirem pela substância branca cerebelar até o córtex. No córtex cerebelar, os axônios olivocerebelares podem fazer sinapse com células em cesto, estreladas e de Golgi, mas formam um arranjo sináptico especial com as células de Purkinje. Cada célula de Purkinje recebe aferência apenas de uma única fibra trepadeira, que “escala” até seus dendritos proximais e faz centenas de sinapses excitatórias. (A parte terminal do axônio olivocerebelar é denominada fibra trepadeira.) Inversamente, cada axônio olivar ramifica-se e forma aproximadamente 10 a 15 fibras trepadeiras.

O núcleo olivar inferior é uma região diferenciada do encéfalo por várias razões. Como já foi observado, virtualmente todos os seus neurônios são células de projeção e, portanto, há poucas interações sinápticas químicas locais entre as células. Em vez disso, os neurônios estão eletricamente acoplados entre si por junções comunicantes. De fato, o núcleo olivar inferior tem a mais alta densidade de junções comunicantes neuronais no SNC. Isso permite aos neurônios olivares ter uma atividade sincronizada que é posteriormente transmitida ao cerebelo. As fibras aferentes para o núcleo olivar inferior podem se dividir em duas classes principais: as que transmitem aferência excitatória, as quais se originam de muitas regiões em todo o SNC; e aquelas que transmitem aferência GABAérgica inibitória dos núcleos cerebelares e alguns núcleos do tronco encefálico. Embora essas fibras aferentes possam modular as taxas de descargas dos neurônios olivares (como é típico na maioria das regiões encefálicas), as propriedades de membrana dos neurônios olivares limitam essa modulação à faixa de alguns her e dotam esses neurônios de potencial para serem osciladores intrínsecos. Em vez de apenas modular as taxas de descargas, a atividade aferente olivar também atua modificando a efetividade do acoplamento elétrico entre os neurônios olivares e, assim, altera os padrões da atividade sincronizada que é oferecida ao cerebelo. A atividade aferente também pode modular a expressão do potencial oscilatório dos neurônios olivares. Desse modo, o núcleo olivar inferior parece ser organizado para gerar padrões de atividade sincronizada para o córtex cerebelar. O significado funcional desses padrões permanece controverso. Uma hipótese é que eles forneçam um sinal de controle para sincronizar comandos motores a várias combinações de músculos.

Elementos Celulares e Fibras Eferentes do Córtex

Apesar de sua enorme expansão durante a evolução dos vertebrados, a organização anatômica básica do córtex cerebelar tem permanecido quase invariável. Os seus circuitos também estão entre as regiões mais regulares e estáveis do encéfalo. O córtex cerebelar contém oito tipos diferentes de neurônios: células de Purkinje, células de Golgi, células granulares, células de Lugaro, células em cesto, células estreladas, células unipolares em escova, e células em candelabro. Essas células são encontradas em todas as regiões do córtex cerebelar, com exceção das células unipolares em escova, que se limitam principalmente às áreas cerebelares que recebem aferência vestibular. Esses oito tipos de células se distribuem entre as três camadas que compõem o córtex cerebelar dos vertebrados superiores (Fig. 9.21). A camada externa ou superficial é a camada molecular; aí encontram-se células estreladas e em cesto. A camada mais profunda é a camada de células granulares; essa camada tem a mais alta densidade celular no SNC e contém células granulares, células de Golgi e unipolares em escova. Separando as camadas molecular e granular, está a camada de células de Purkinje, formada pelos corpos de células de Purkinje, dispostas como uma camada única com espessura de uma célula. As células em candelabro também se localizam nessa camada. As células de Lugaro situam-se um pouco mais profundamente na borda superior da camada de células granulares.

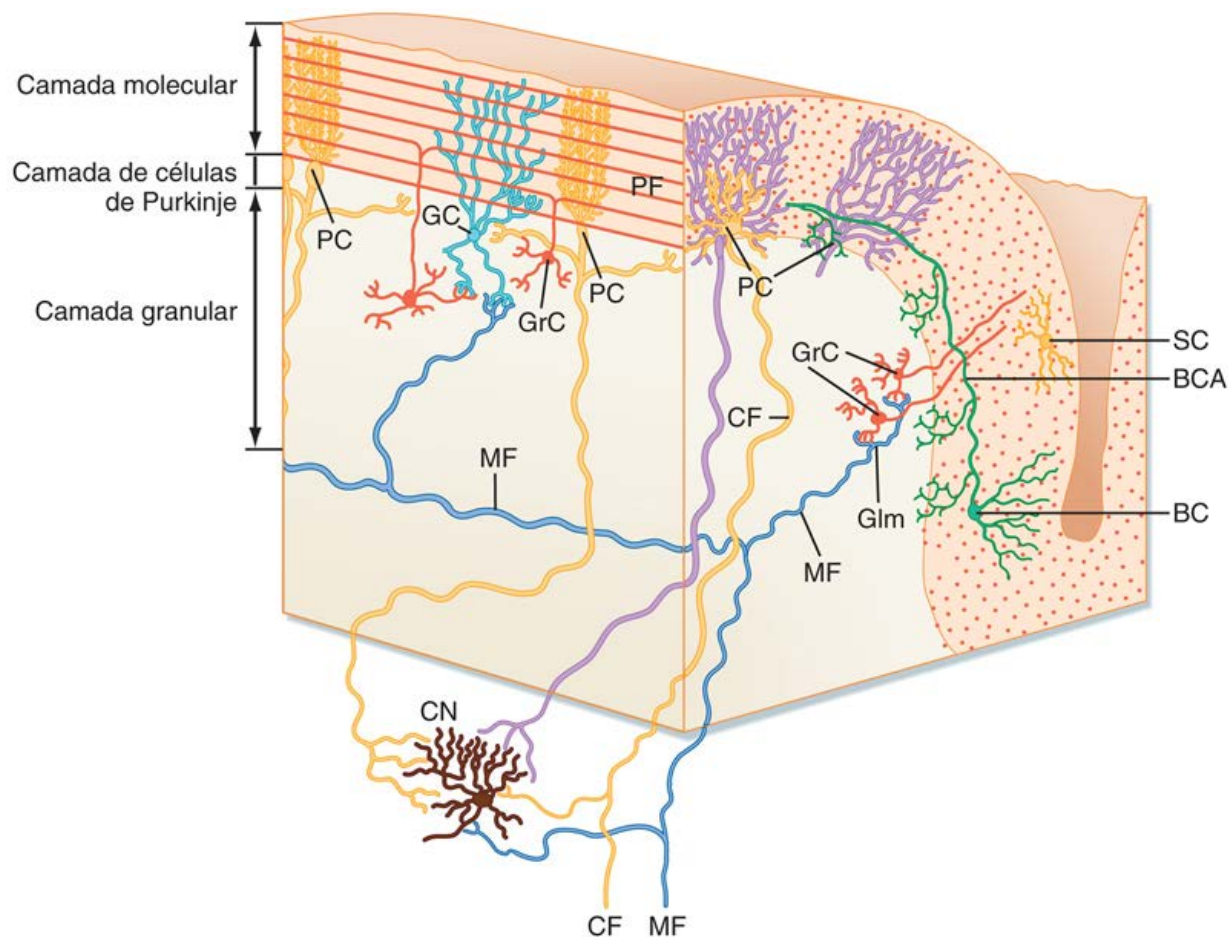


FIG. 9.21 Vista Tridimensional do Córtex Cerebelar Mostrando Alguns dos Neurônios Cerebelares. A face cortada à esquerda encontra-se ao longo do eixo maior da folha; a face cortada à direita está em ângulo reto com o eixo maior. BCA, axônio da célula em cesto; BC, célula em cesto; CF, fibras trepadeiras (olivocerebelares); CN, célula de núcleo cerebelar; GC, célula de Golgi; Glm, glomérulo; GrC, célula granular; MF, fibra musgosa; PC, célula de Purkinje; PF, fibra paralela; SC, célula estrelada.

A única fibra eferente do córtex é o axônio da célula de Purkinje, que também tem colaterais locais e é GABAérgica e inibitória. Assim sendo, os sete tipos celulares restantes são interneurônios locais. Deles, as células estreladas, em cesto, de Golgi, de Lugaro e em candelabro também são neurônios GABAérgicos inibitórios, enquanto as células granulares e unipolares em escova são excitatórias.

Microcircuitos do Córtex

Os dendritos, axônios e padrões de conexões sinápticas da maioria dos neurônios no córtex cerebelar são organizados com referência aos eixos transversal (curto) e longitudinal (longo) da folha (Fig. 9.21). No verme, onde as folhas correm perpendiculares ao plano sagital, esses eixos situam-se nos planos sagital e coronal, respectivamente. Nos hemisférios, onde as folhas são orientadas em vários ângulos com referência ao plano sagital, perde-se essa correspondência, e os eixos locais das folhas precisam então servir de eixos de referência.

A árvore dendrítica das células de Purkinje é a maior no SNC. Estende-se da camada de células de Purkinje, passa pela camada molecular, e vai até a superfície do córtex cerebelar por várias centenas de micra ao longo do eixo transversal da folha, mas por apenas 30 a 40 μm na direção longitudinal. É como uma panqueca achatada que se situa em um plano paralelo ao eixo transversal da folha. Consequentemente, pode-se pensar em um grupo de árvores dendríticas de células de Purkinje como uma pilha de panquecas que corre ao longo do eixo longitudinal da folha.

As árvores dendríticas dos interneurônios da camada molecular (células estreladas e em cesto) são orientadas de maneira semelhante à árvore dendrítica das células de Purkinje, embora sejam muito menos extensas. Os axônios das células estreladas e em cesto correm transversalmente pela folha e fazem sinapses com as células de Purkinje. As células estreladas e em cesto fazem sinapse nos dendritos das células de Purkinje. Além disso, as células em cesto fazem sinapses no corpo da célula de Purkinje e formam uma estrutura semelhante a um cesto em torno da base do corpo, o que dá à célula em cesto seu nome.

As células granulares são neurônios pequenos com quatro a cinco dendritos curtos não ramificados, cada um terminando em uma expansão em forma de garra que faz sinapse com uma roseta de fibras musgosas e com terminações dos axônios de células de Golgi em um arranjo complexo conhecido como glomérulo. Os axônios das células granulares sobem pela camada de células de Purkinje até a camada molecular, onde bifurcam e formam fibras paralelas. As fibras paralelas correm paralelamente à superfície cerebelar ao longo do eixo longitudinal da folha (perpendicular aos planos das árvores

dendríticas das células de Purkinje, estreladas e em cesto) e formam sinapses excitatórias com os dendritos das células de Purkinje, de Golgi, estreladas e em cesto.

A relação ortogonal entre as fibras paralelas e as árvores dendríticas das células de Purkinje e dos interneurônios da camada molecular (células em cesto e estreladas) tem significativas consequências funcionais. Esse arranjo permite a ocorrência de máximas convergência e divergência. Uma única fibra paralela, que pode ter até 6 mm de comprimento, atravessa mais de 100 árvores dendríticas de células de Purkinje (e também dendritos de interneurônios); entretanto, tem a chance de fazer somente uma ou duas sinapses com qualquer célula em particular porque atravessa a dimensão curta da árvore dendrítica. Inversamente, uma dada célula de Purkinje recebe sinapses da ordem de 100.000 fibras paralelas. Desse modo, um feixe de fibras paralelas pode ser excitado experimentalmente, o qual excita uma fileira de células de Purkinje e interneurônios alinhados com esse feixe (Fig. 9.22). Além disso, como os axônios dos interneurônios correm perpendicularmente às fibras paralelas, esse feixe de excitação é flanqueado por inibição. Embora esse experimento eletrofisiológico clássico claramente demonstre a conectividade funcional do córtex cerebelar, ainda não se tem certeza se tais feixes de excitação ocorrem normalmente.

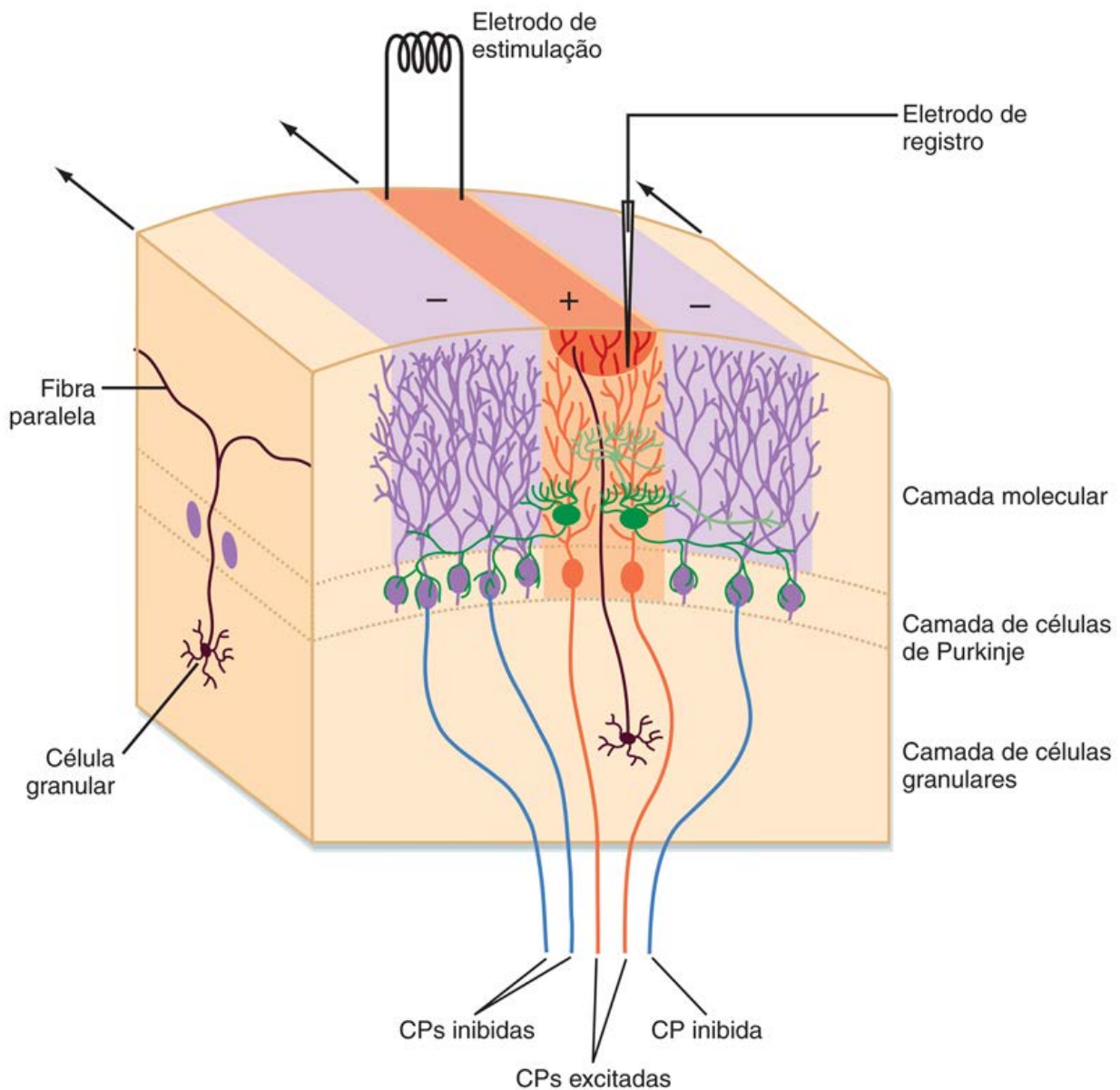


FIG. 9.22 Conectividade Funcional do Córtex Cerebelar. Por causa da organização geométrica dos circuitos corticais cerebelares, a conectividade funcional dos elementos celulares pode ser determinada eletrofisiologicamente. A figura retrata um paradigma clássico em que a estimulação do córtex cerebelar ativa um feixe de fibras paralelas (laranja). Registros das células estreladas e em cesto (células verdes) e das células de Purkinje (CPs; células laranja) alinhadas com esse feixe mostram que elas são excitadas pelas fibras paralelas. Diferentemente, as células de Purkinje que flanqueiam o feixe recebem apenas inibição (áreas roxas) em decorrência da relação espacial perpendicular das fibras paralelas e axônios de células estreladas e em cesto.

As células de Golgi são interneurônios inibitórios na camada de células granulares. A organização geométrica de suas arborizações axonais e dendríticas é uma exceção à organização ortogonal e planar do córtex, pois seus dendritos e axônios esculpem territórios aproximadamente cônicos como dois cones, ponta com ponta, em que o corpo está no ponto em que as

duas pontas dos cones se encontram. A árvore dendrítica forma o cone superior, que frequentemente se estende à camada molecular, e o axônio forma o cone inferior. As células de Golgi são excitadas pelas fibras musgosas e olivocerebelares e pelos axônios de células granulares (fibras paralelas), e inibidas pelos colaterais axonais das células em cesto, estreladas e de Purkinje. Por sua vez, inibem as células granulares. Desse modo, participam tanto das alças inibitórias de retroalimentação (quando excitadas pelas fibras paralelas) como das de alimentação para a frente (quando excitadas por fibras musgosas) que controlam a atividade na via de fibras musgosas-fibras paralelas para a célula de Purkinje.

As células de Lugaro têm corpos fusiformes, dos quais emergem dois dendritos relativamente sem ramificações, um a cada lado, correndo ao longo do eixo transversal da folha por várias centenas de micra, geralmente imediatamente sob a camada de células de Purkinje. Os colaterais dos axônios das células de Purkinje oferecem a aferência principal para esses neurônios, e os axônios das células granulares acrescentam uma aferência menor. O axônio termina principalmente na camada molecular de células em cesto, estreladas e possivelmente de Purkinje. Desse modo, essas células parecem registrar a atividade das células de Purkinje e fornecem tanto sinais de retroalimentação positiva (inibem os interneurônios que inibem as células de Purkinje) e de retroalimentação negativa (inibem diretamente a célula de Purkinje).

As células unipolares em escova têm apenas um dendrito, que termina como um feixe apertado de ramúsculos semelhante a uma escova. Essas células recebem aferência excitatória das fibras musgosas e inibitória das células de Golgi. Acredita-se que façam sinapse com células granulares e de Golgi, o que tornaria tais células uma ligação de alimentação para a frente excitatória na via de fibras musgosas-fibras paralelas.

As células em candelabro são GABAérgicas e se localizam na camada de Purkinje. Seus dendritos e axônios terminam na camada molecular, onde o padrão de arborização axonal assemelha-se a um candelabro.

Núcleos Cerebelares

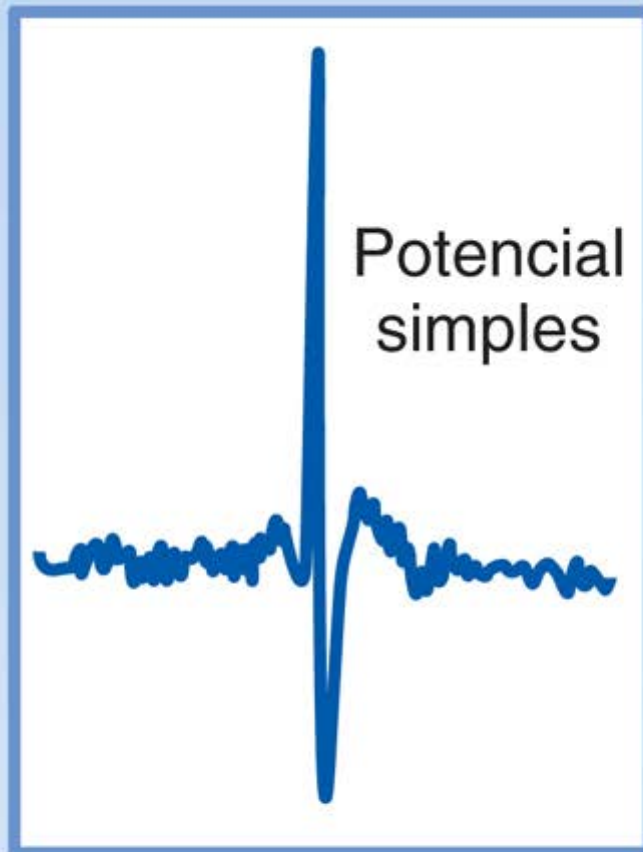
Os núcleos cerebelares são os alvos principais do córtex cerebelar. Essa projeção é topograficamente organizada de tal modo que cada tira longitudinal de córtex tem como alvo uma região específica dos núcleos cerebelares. O padrão geral é que o verme projeta-se para os núcleos do fastígio e vestibulares, a região paravermal projeta-se para o interposto, e o hemisfério lateral projeta-se para o núcleo denteado.

Os neurônios nucleares do cerebelo, por sua vez, oferecem eferência do cerebelo para o restante do encéfalo (com a exceção das células de Purkinje, que se projetam para os núcleos vestibulares). Ao discutir a eferência dos núcleos cerebelares, é útil agrupar as células nucleares como sendo GABAérgicas ou não porque as células GABAérgicas projetam-se de volta para o núcleo olivar inferior e formam uma alça de retroalimentação negativa para uma das principais fontes aferentes do cerebelo. É importante observar que as células GABAérgicas projetam-se para a parte do núcleo olivar inferior da qual recebem aferência e da qual a tira longitudinal sobrejacente de córtex recebe fibras trepadeiras. Desse modo, o córtex cerebelar, os núcleos cerebelares e o núcleo olivar inferior são funcionalmente organizados como uma série de alças fechadas. As células nucleares não GABAérgicas excitatórias projetam-se para vários alvos da medula espinal ao tálamo. Em geral, cada núcleo dá origem a projeções ascendentes e descendentes cruzadas que saem do cerebelo através do pedúnculo cerebelar superior. O núcleo do fastígio também dá origem a importantes fibras não cruzadas, bem como a uma segunda projeção cruzada chamada giro uncinado, que sai através do pedúnculo cerebelar inferior.

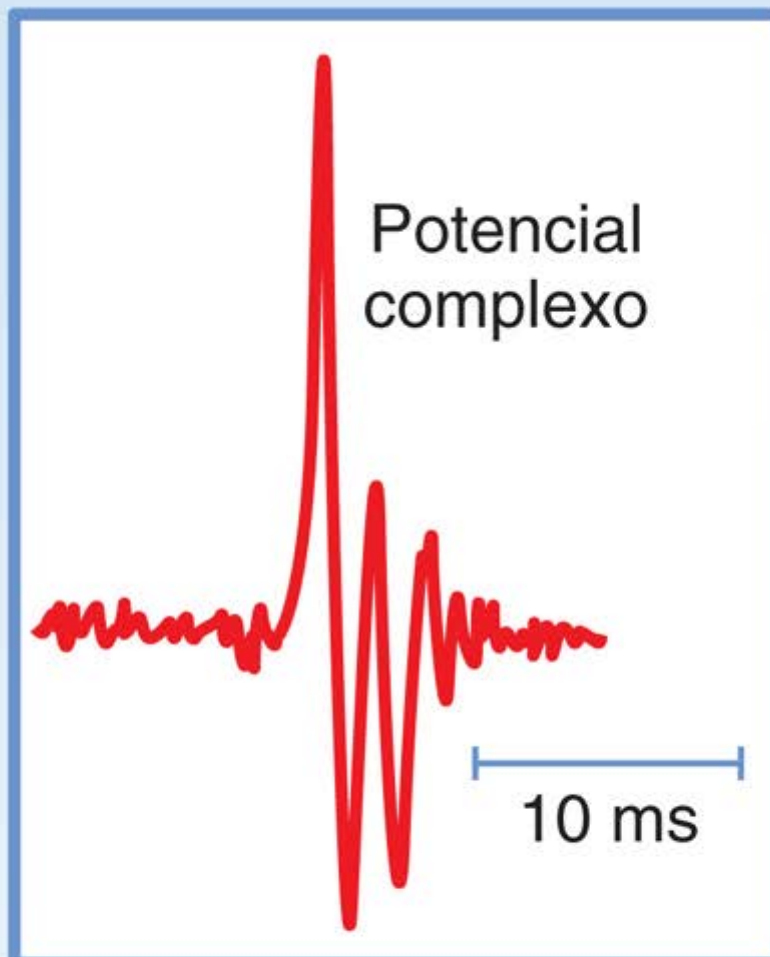
Embora os alvos específicos de cada núcleo sejam diferentes, em geral, as projeções cerebelares ascendentes têm como objetivo estruturas do mesencéfalo, como o núcleo rubro e o colículo superior, e o núcleo ventral lateral do tálamo, que se conecta ao córtex motor primário e assim liga o cerebelo às áreas motoras do cérebro. (As áreas motoras cerebrais estão também conectadas ao cerebelo por várias vias, incluindo as que retransmitem na porção basilar da ponte e no núcleo olivar inferior). Também se deve mencionar que as projeções cerebelares ascendentes, particularmente do núcleo denteado, também têm como alvo regiões não motoras do cérebro, particularmente as no lobo frontal. As fibras descendentes têm como destino principalmente os núcleos pontinos, o núcleo olivar inferior e vários núcleos reticulares. Por fim, uma pequena via cerebelospinal origina-se principalmente do núcleo do fastígio. Além disso, o núcleo do fastígio tem projeções significativas para os núcleos vestibulares.

Atividade das Células de Purkinje no Córtex Cerebelar na Coordenação Motora

A aferência de fibras musgosas para o córtex cerebelar, por meio da excitação das células granulares, faz que a célula de Purkinje descarregue potenciais de ação individuais, os denominados potenciais simples (Fig. 9.23). A taxa de descargas espontâneas de potenciais simples de uma célula de Purkinje tipicamente fica entre 20 e 100 Hz, mas pode ser modulada dentro de uma faixa muito mais ampla (de 0 a > 200 Hz), dependendo do equilíbrio relativo entre a excitação a partir da aferência de fibras paralelas e a inibição a partir de interneurônios do córtex cerebelar. Desse modo, essa atividade reflete o estado do córtex cerebelar. É interessante observar que as evidências surgidas de estudos realizados no início da década de 2000 indicam que os níveis de atividade espontânea de potenciais simples variam sistematicamente no córtex cerebelar: as taxas de descargas nas regiões negativas para zebrina são, em média, duas vezes as das regiões positivas para zebrina. Não se sabe qual é a razão desta característica, mas se sugere que, apesar da uniformidade anatômica dos circuitos corticais cerebelares, estes podem ser de fato funcionalmente bem distintos.



A



B

FIG. 9.23 Respostas de uma Célula de Purkinje a uma Aferência Excitatória em um Registro Extracelular. A, As células granulares, por meio de seus axônios ascendentes e fibras paralelas, excitam as células de Purkinje e desencadeiam potenciais simples. B, A atividade das fibras trepadeiras leva a séries de descargas de alta frequência (aprox. 500 Hz) conhecidas como potenciais complexos nas células de Purkinje. Observe que os potenciais após o primeiro são pequenos e denominados minipotenciais.

Diferentemente, uma descarga de fibra trepadeira causa um surto de alta frequência de potenciais de ação, o chamado potencial complexo (Fig. 9.23), de maneira tudo-ou-nada por causa da intensa excitação proporcionada pela fibra trepadeira única que uma célula de Purkinje recebe. Essa excitação é tão poderosa, que há essencialmente uma relação de um para um entre a descarga da fibra trepadeira e um potencial complexo. Desse modo, os potenciais complexos essencialmente se sobrepõem ao que está acontecendo no nível do córtex e refletem o estado do núcleo olivar inferior. A taxa média de descargas de um potencial complexo espontâneo é de aproximadamente 1 Hz.

Como as fibras trepadeiras geram potenciais complexos em frequência bem baixa, não alteram substancialmente as taxas médias de descargas das células de Purkinje e, em decorrência disso, é proposto que elas não têm papel direto em modelar a eferência do córtex cerebelar e, portanto, não estão envolvidas no controle motor em andamento. Em vez disso, acredita-se que sua função seja alterar a responsividade das células de Purkinje à aferência de fibras paralelas. Particularmente, sob certas circunstâncias, a atividade dos potenciais complexos produz uma depressão prolongada na eficácia sináptica das fibras paralelas, a denominada depressão de longo prazo (DLP). Esse fenômeno é o mecanismo proposto pelo qual as fibras trepadeiras atuam em hipóteses de aprendizagem motora. De acordo com as hipóteses típicas a respeito, o sistema de fibras paralelas e, portanto, os potenciais simples estão envolvidos em gerar o movimento contínuo, e, quando existir uma desproporção entre o movimento pretendido e o real, esse erro ativa o núcleo olivar inferior e isto resulta em potenciais complexos, que então levam à DLP das sinapses ativas das fibras paralelas. Esse ajuste no peso sináptico vai alterar a eferência motora no futuro. Se essa alteração resultar em um movimento corretamente executado, a ativação do núcleo olivar inferior não ocorrerá e o programa motor ficará inalterado; mas, se ainda persistir um erro, o sistema olivocerebelar desencadeará outros potenciais complexos que causam ainda mais alteração na eficácia sináptica, e assim por diante. Os desafios importantes a esse ponto de vista são que pode ocorrer aprendizagem motora mesmo quando a DLP é quimicamente bloqueada e o comportamento aprendido permanece depois da remoção de partes do cerebelo no qual supostamente a memória é armazenada.

Um ponto de vista alternativo é que o sistema olivocerebelar está diretamente envolvido no controle motor (observe que isso não impossibilita um papel também na aprendizagem motora) e, particularmente, ajuda no controle temporal dos comandos motores. Esse ponto de vista baseia-se nos tipos de déficits motores observados nas lesões cerebelares e leva em conta as já mencionadas propriedades especiais do núcleo olivar inferior, a saber, que ele pode gerar descargas de ondas complexas rítmicas e síncronas entre populações de células de Purkinje. Esses potenciais complexos produziram então potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSIs) sincronizados nos neurônios nucleares cerebelares em decorrência da convergência das projeções para os núcleos cerebelares pelos axônios das células de Purkinje. Em razão das propriedades de membrana dos neurônios nucleares cerebelares, esses PPSIs sincronizados poderiam ter um efeito qualitativamente diferente sobre as descargas de células nucleares do que os PPSIs causados por potenciais simples, que são mais numerosos, porém amplamente assíncronos. Especificamente, eles desencadeariam grandes alterações precisamente programadas na atividade das células nucleares, as quais então seriam transmitidas a outros sistemas motores como sinal de controle. De fato, os movimentos voluntários parecem ser compostos por uma série de acelerações periódicas que refletem um processo oscilatório central. No entanto, são necessárias mais evidências para determinar se o sistema olivocerebelar participa da programação temporal dos comandos motores.

Controle Motor pelos Núcleos da Base

Os núcleos da base são núcleos profundos do cérebro. Como o cerebelo, uma função importante dos núcleos da base é regular a atividade motora, e nós enfocaremos esse papel nesta seção. No entanto, vale a pena observar que eles, como o cerebelo, também contribuem em funções afetivas e cognitivas. Para compreender a função dos núcleos da base no controle motor, a discussão a seguir é organizada em torno de dois temas principais: (1) as conexões entre os núcleos da base e o córtex formam alças através das quais há fluxo de atividade e (2) existem duas vias funcionalmente distintas através dos núcleos da base, a via direta e a via indireta.

Organização dos Núcleos da Base e Núcleos Relacionados

Os núcleos da base incluem o núcleo caudado, o putame e o globo pálido (Fig. 9.24). O termo estriado, derivado do aspecto estriado desses núcleos, refere-se apenas ao núcleo caudado e ao putame. As estriações são produzidas pelos feixes de fibras formados pelo ramo anterior da cápsula interna no ponto em que separa o núcleo caudado do putame. O globo

pálido tipicamente tem duas partes: um segmento externo e um segmento interno. A combinação de putame e globo pálido costuma ser denominada núcleo lentiforme.

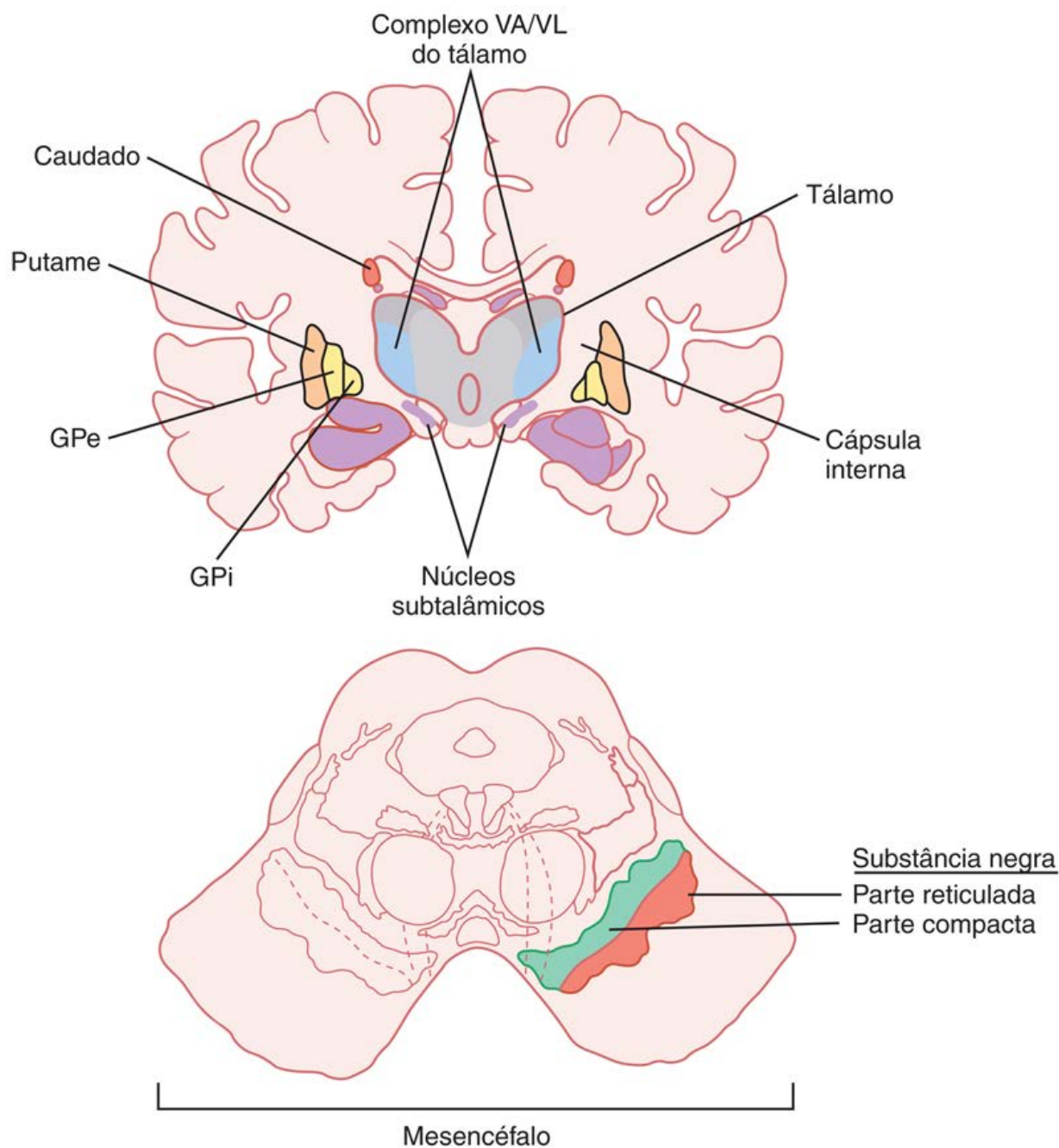


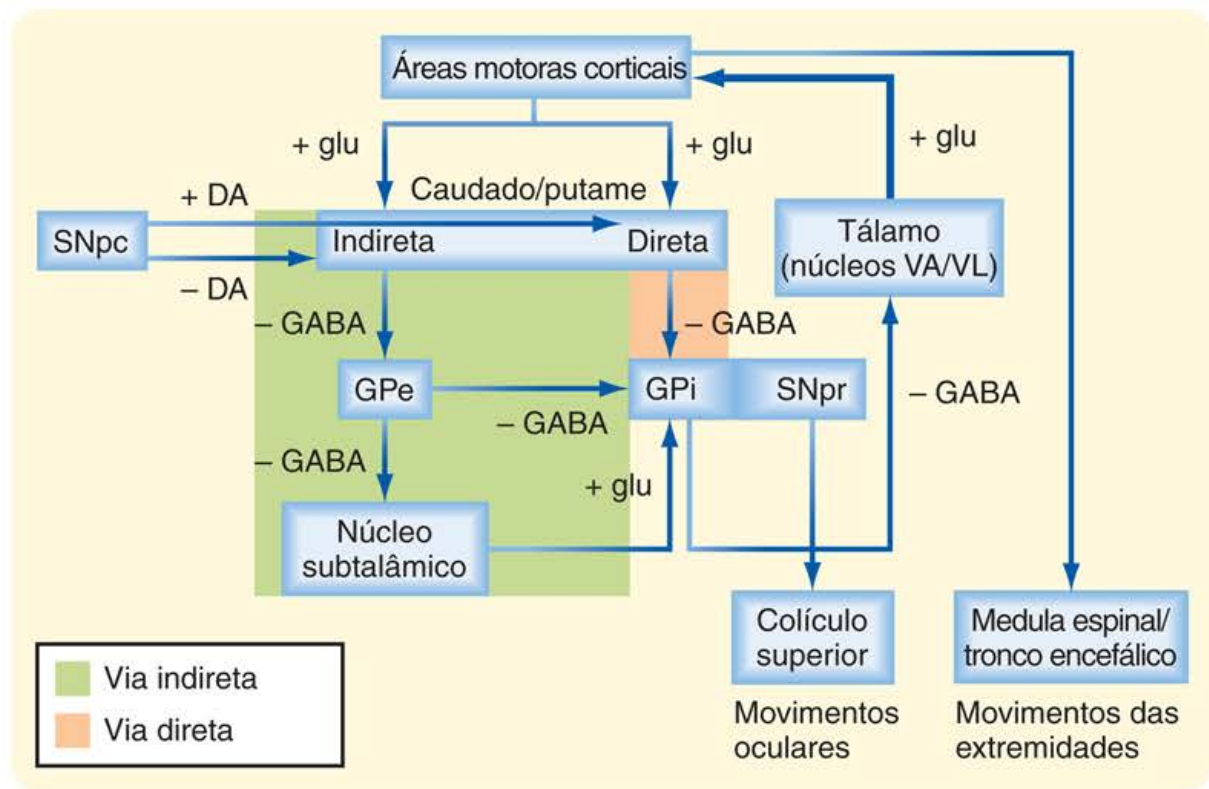
FIG. 9.24 Componentes dos Núcleos da Base e Outras Regiões Encefálicas Associadas. Os principais componentes dos núcleos da base são o núcleo caudado, o putame, o globo pálido e a parte reticulada da substância negra. As principais partes dos núcleos da base conectam-se com áreas motoras no córtex frontal, por meio dos núcleos talâmicos ventral anterior e ventral lateral, e com o colículo superior. A aferência da parte compacta da substância negra é fundamental para a função normal dos núcleos da base. GPe, segmento externo do globo pálido; GPi, segmento interno do globo pálido. VA, núcleo ventral anterior; VL, núcleo ventral lateral

Associam-se aos núcleos da base vários núcleos talâmicos. Eles são o ventral anterior (VA) e o ventral lateral (VL), além dos vários componentes do complexo intralaminar. Outros núcleos associados são o núcleo subtalâmico do diencéfalo e a substância negra do mesencéfalo (Fig. 9.24). A substância negra deriva seu nome do pigmento melanina que ela contém. Muitos dos neurônios na parte compacta deste núcleo contêm melanina, um subproduto da síntese de dopamina. A outra divisão da substância negra é a parte reticulada. Esta estrutura pode ser vista como uma extensão do segmento interno do globo pálido porque esses núcleos têm origem idêntica e conexões análogas.

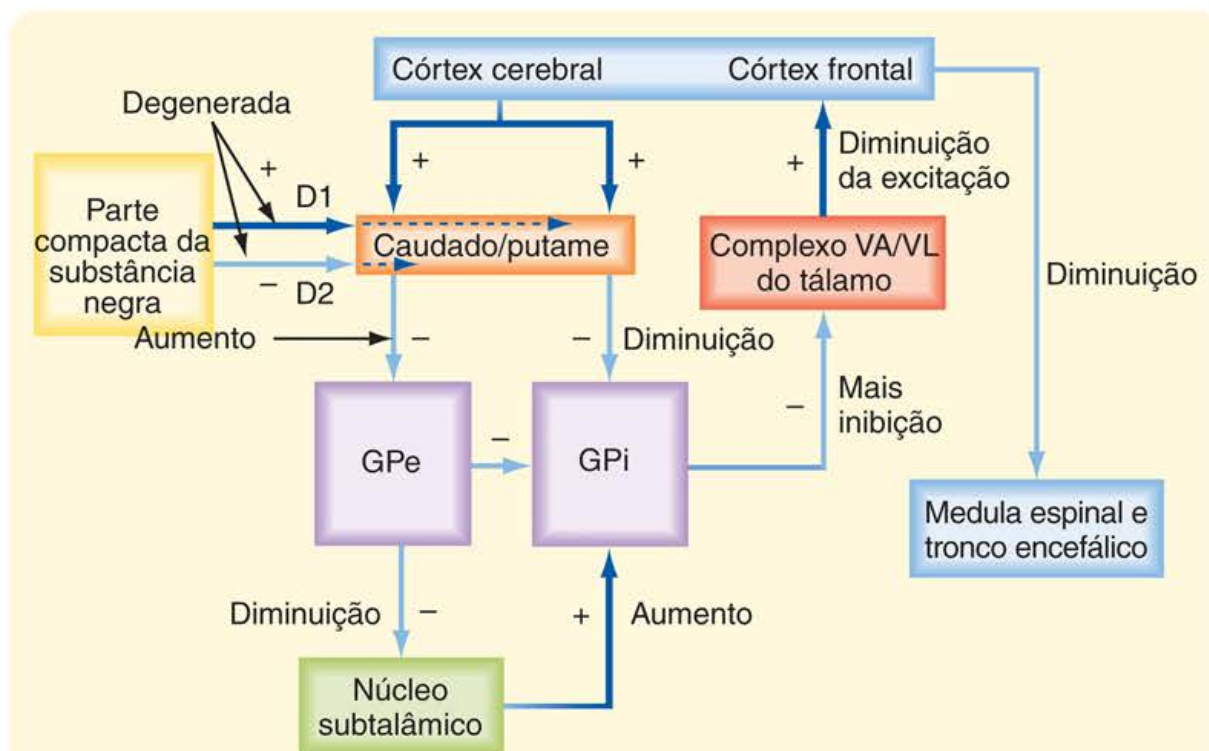
Conexões e Operação dos Núcleos da Base

Com exceção dos córtices visual e auditivo primários, a maioria das regiões do córtex cerebral projeta-se topograficamente para o estriado. A projeção corticostriada origina-se dos neurônios da camada V do córtex. O glutamato parece ser o neurotransmissor excitatório desses neurônios. O estriado, então, influencia os neurônios nos núcleos do tálamo por duas vias: a direta e a indireta (Fig. 9.25A). Os neurônios talâmicos, por sua vez, excitam os neurônios do córtex cerebral

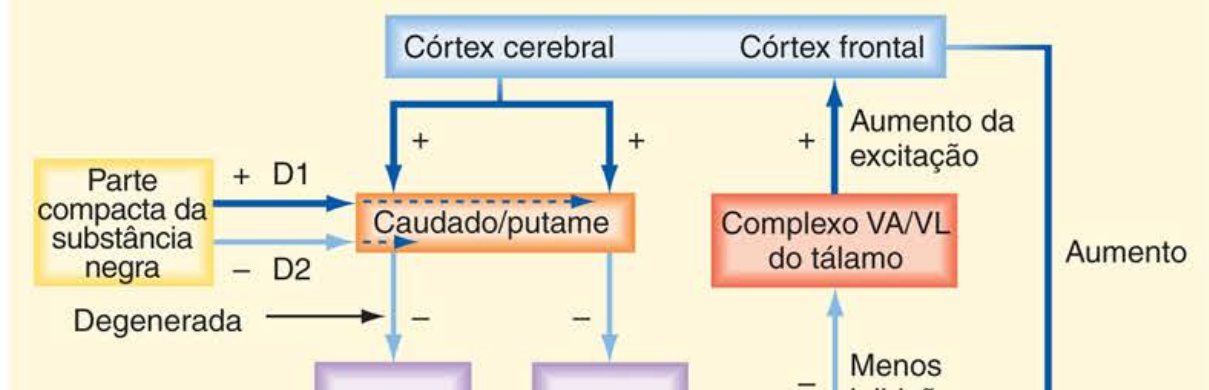
formando alças fechadas com a maior parte do córtex. Identificam-se várias alças distintas com base nas regiões corticais e na função; entretanto, aqui enfocaremos as alças relacionadas com a motricidade como modelo de operação dos núcleos da base ([Fig. 9.25A](#)).



A



B Doença de Parkinson (hipocinética)



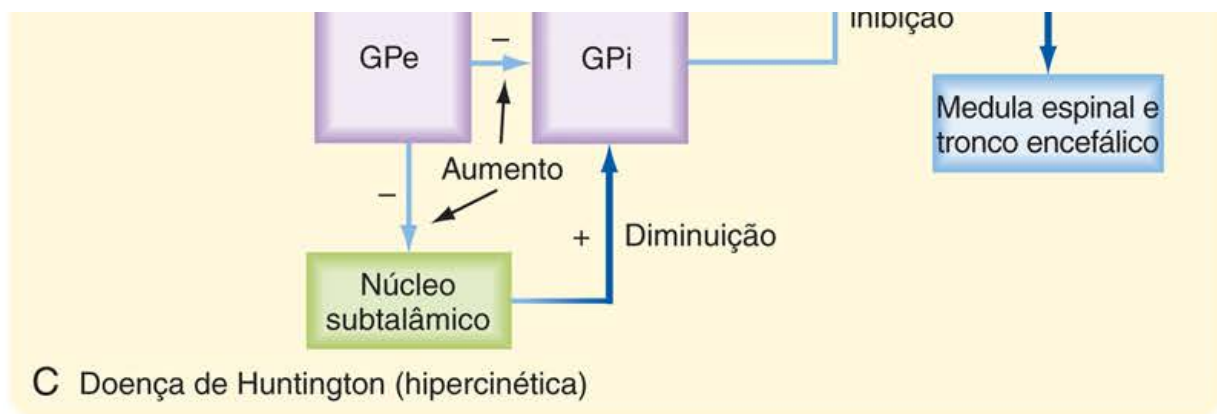


FIG. 9.25 Conectividade Funcional dos Núcleos da Base para o Controle Motor. A, Conexões entre os vários componentes dos núcleos da base e outras áreas motoras associadas. A aferência cortical excitatória ao caudado e ao putame influencia a eferência do GPi e da parte reticulada da substância negra (SNpr) por meio de uma via direta e uma indireta. As duas etapas inibitórias na via indireta significam que a atividade através dessa via tem um efeito na eferência dos núcleos da base ao tálamo e ao colículo superior que se opõe ao da via direta. A dopamina (DA) é um neuromodulador que atua nos receptores D₁ e D₂ nos neurônios estriatais que participam das vias direta e indireta, respectivamente. B, Alterações no fluxo de atividade que ocorrem na doença de Parkinson, na qual a parte compacta da substância negra (SNpc) degenera. C, Alterações no fluxo de atividade na doença de Huntington, na qual se perde o controle inibitório do GPe. Os símbolos de positivo (+) e os símbolos de negativo (-), respectivamente, indicam a natureza excitatória ou inibitória de uma conexão sináptica. glu, glutamato; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; VA/VL núcleos ventral anterior/ventral lateral do tálamo.

Via Direta

A ação global da via direta através dos núcleos da base para as áreas motoras do córtex é intensificar a atividade motora. Na via direta, o estriado projeta-se para o segmento interno do globo pálido (GPi). Essa projeção é inibitória, e o principal transmissor é o GABA. O GPi, por sua vez, projeta-se para os núcleos VA e VL do tálamo. Essas conexões também usam o GABA e são inibitórias. Os núcleos VA e VL enviam conexões excitatórias aos córtex motores pré-frontal, pré-motor e suplementar. Essa projeção para os córtex influencia o planejamento motor e também afeta a descarga de neurônios corticospinais e corticonucleares.

A via direta parece funcionar do seguinte modo: os neurônios no estriado têm pouca atividade espontânea; mas, durante o movimento, são ativados pela projeção do córtex. Diferentemente, os neurônios no GPi têm alto nível de atividade espontânea. Quando o estriado é ativado, suas projeções inibitórias para o globo pálido diminuem a atividade dos neurônios palidais. No entanto, os próprios neurônios palidais são inibitórios e normalmente produzem uma inibição tônica dos neurônios nos núcleos VA e VL do tálamo. Portanto, a ativação do estriado causa desinibição dos neurônios dos núcleos VA e VL. Quando desinibidos, os neurônios do VA/VL aumentam suas taxas de descargas, excitando seus neurônios-alvo nas áreas motoras do córtex cerebral. Como as áreas motoras provocam movimento ativando motoneurônios α e γ na medula espinhal e no tronco encefálico, os núcleos da base podem regular o movimento potencializando a atividade dos neurônios no córtex motor.

Via Indireta

O efeito global da via indireta é a redução da atividade dos neurônios nas áreas motoras do córtex cerebral. A via indireta envolve conexões inibitórias do estriado para o segmento externo do globo pálido (GPe), o qual, por sua vez, envia uma projeção inibitória para o núcleo subtalâmico e para o GPi. O núcleo subtalâmico, então, envia uma projeção excitatória de volta ao GPi (Fig. 9.25A).

Nesta via, os neurônios palidais no segmento externo são inibidos pelo GABA liberado das terminações estriadas no globo pálido. O GPe normalmente libera GABA no núcleo subtalâmico e, assim, inibe os neurônios subtalâmicos. Portanto, a inibição estriatal do GPe resulta na desinibição dos neurônios do núcleo subtalâmico. Os neurônios subtalâmicos são normalmente ativos e excitam neurônios no GPi liberando glutamato. Quando os neurônios do núcleo subtalâmico tornam-se mais ativos por causa da desinibição, liberam mais glutamato no GPi. Esse transmissor excita os neurônios no GPi e, consequentemente, ativa as projeções inibitórias que afetam os núcleos talâmicos VA e VL. Consequentemente, a atividade dos neurônios talâmicos diminui, assim como a atividade dos neurônios corticais que eles influenciam.

Desse modo, as vias direta e indireta têm ações opostas; um aumento de atividade de qualquer das duas vias pode levar a um desequilíbrio do controle motor. Tais desequilíbrios, típicos das doenças dos núcleos basais, podem alterar a eferência motora do córtex.

Ações dos Neurônios da Parte Compacta da Substância Negra sobre o Estriado

A dopamina é o neurotransmissor usado pelos neurônios da parte compacta da substância negra. Na via nigrostriatal, a liberação de dopamina tem uma ação global excitatória sobre a via direta e uma ação inibitória sobre a via indireta. Esse é, contudo, um efeito modulador, ou seja, a dopamina está aparentemente causando sua ação alterando a resposta das células

do estriado a outros transmissores, e não desencadeando potenciais de ação diretamente. As diferentes ações sobre as vias direta e indireta decorrem da expressão de diferentes tipos de receptores de dopamina (D_1 e D_2) pelas células espinhosas de projeção do estriado que contribuem para as vias direta e indireta. Os receptores D_1 são encontrados nas células do estriado que formam a via direta projetando-se para o GPi, enquanto os receptores D_2 são encontrados nas células do estriado que participam da via indireta e se projetam para o GPe. Em ambos os casos, a consequência global da liberação de dopamina é a facilitação da atividade nas áreas motoras do córtex cerebral.

Divisão do Estriado em Estriossomos e Matriz

Com base nos neurotransmissores associados, o estriado se divide em zonas chamadas estriossomos e matriz. As projeções corticais relacionadas com o controle motor terminam na área da matriz. O sistema límbico projeta-se para os estriossomos. Acredita-se que os estriossomos façam sinapse na parte compacta da substância negra e influenciem a via nigrostriatal dopaminérgica.

Papel dos Núcleos da Base no Controle Motor

Os núcleos da base influenciam as áreas motoras corticais. Portanto, os núcleos da base têm importante influência no sistema lateral das vias motoras. Tal influência é condizente com alguns dos transtornos de movimentos observados nas doenças dos núcleos da base. No entanto, os núcleos da base certamente regulam também as vias motoras mediais porque as doenças dos núcleos da base também podem afetar a postura e o tônus dos músculos proximais.

Os déficits vistos em várias doenças dos núcleos da base são movimento anormal (discinesia), aumento do tônus muscular (rigidez em roda dentada) e lentidão para iniciar os movimentos (bradicinesia). Os movimentos anormais incluem tremor, atetose, coreia, balismo e distonia. O tremor causado pela doença dos núcleos da base é um do tipo em “contagem de moedas” de 3 Hz que ocorre quando o membro está em repouso. A atetose consiste em movimento lento e de contorção nas partes distais das extremidades, enquanto a coreia caracteriza-se por movimentos rápidos e breves, como de dança, dos músculos das extremidades e da face. O balismo está associado a um movimento violento em arremesso nas extremidades (movimento balístico). Finalmente, os movimentos distônicos são movimentos involuntários e lentos que podem causar posturas corporais distorcidas.

A doença de Parkinson é transtorno comum caracterizado por tremor, rigidez e bradicinesia. É causada pela perda de neurônios na parte compacta da substância negra. Consequentemente, o estriado sofre uma perda intensa de dopamina. Os neurônios do locus coeruleus e dos núcleos da rafe, bem como de outros núcleos monoaminérgicos, também são perdidos. A perda de dopamina diminui a atividade da via direta e aumenta a atividade da via indireta (Fig. 9.25B). O efeito resultante é um aumento na atividade dos neurônios do segmento interno do globo pálido. Isso resulta em maior inibição dos neurônios nos núcleos VA e VL e na ativação menos pronunciada das áreas motoras corticais. A consequência é a lentidão dos movimentos (bradicinesia).

Antes de os neurônios dopaminérgicos serem completamente perdidos, a administração de levodopa pode aliviar parte dos déficits motores na doença de Parkinson. A levodopa é um precursor da dopamina e ela pode atravessar a barreira hematoencefálica. Atualmente, está sendo explorada a possibilidade de transplantar neurônios que sintetizam dopamina ao estriado. As pesquisas futuras, sem dúvida, vão se concentrar no potencial das células-tronco embrionárias humanas de desempenharem tal papel terapêutico.

Outro distúrbio dos núcleos da base é a doença de Huntington, que resulta de um defeito genético que envolve um gene autossômico dominante. Esse defeito leva à perda principalmente de neurônios GABAérgicos e colinérgicos do estriado que se projetam para o GPe como parte da via indireta (e também à degeneração do córtex cerebral com consequente demência). A perda de inibição do GPe presumivelmente leva à diminuição da atividade dos neurônios no núcleo subtalâmico (Fig. 9.25C). Por isso, a excitação dos neurônios do GPi ficaria reduzida. Isso desinibiria os neurônios nos núcleos VA e VL. A resultante potencialização da atividade nos neurônios das áreas motoras do córtex cerebral pode ajudar a explicar os movimentos coreiformes da doença de Huntington. A rigidez da doença de Parkinson pode, em certo sentido, ser o oposto da coreia porque o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com altas doses de levodopa pode resultar em coreia.

O hemibalismo é causado por uma lesão no núcleo subtalâmico em um lado do encéfalo. Nesse transtorno, podem ocorrer movimentos involuntários violentos de lançamento nas extremidades no lado do corpo contralateral ao da lesão. Como o núcleo subtalâmico excita os neurônios do GPi, uma lesão do núcleo subtalâmico reduziria a atividade desses neurônios palidais. Portanto, os neurônios nos núcleos VA e VL do tálamo ficariam menos inibidos, e a atividade dos neurônios do córtex motor aumentaria.

Em todos esses transtornos dos núcleos da base, a disfunção motora é contralateral ao componente doente. Isso é compreensível porque a principal eferência final dos núcleos da base para o corpo é mediada pelo trato corticospinal.

Movimentos Oculares

Os movimentos oculares têm algumas características que os distinguem de outros comportamentos motores. Em comparação com o movimento que os membros, com suas várias articulações e músculos, podem realizar, os movimentos oculares são relativamente simples. Por exemplo, cada olho é controlado por apenas três pares de músculos agonistas-antagonistas: os retos medial e lateral, os retos superior e inferior, e os oblíquos superior e inferior. Esses músculos

permitem que o olho rode em torno de três eixos. Presumindo-se que a cabeça esteja em posição ereta, os eixos são o vertical, o horizontal, que corre da esquerda para a direita, e o eixo de torção (que é direcionado ao longo do eixo de visão). Os retos medial e lateral controlam o movimento em torno do eixo vertical; os outros quatro músculos produzem o movimento em torno dos eixos horizontal e de torção. Outra característica simplificadora é que não há cargas externas que precisem ser compensadas. Além disso, os movimentos oculares podem ser agrupados em alguns tipos distintos, cada um deles controlado por seu próprio conjunto de circuitos especializado. Desse modo, os movimentos oculares oferecem algumas vantagens como um modelo de sistema para estudar o controle motor. Ademais, os déficits em movimentos oculares fornecem importantes indícios clínicos para o diagnóstico de problemas neurológicos. Em primeiro lugar, nós faremos a revisão dos diferentes tipos de movimentos oculares e depois discutiremos o conjunto de circuitos neurais envolvidos na sua geração.

Tipos de Movimento Ocular

Reflexo Vestíbulo-Ocular

Provavelmente, o movimento ocular evoluiu primeiramente para manter parada a imagem do mundo exterior. (Diferentemente, os movimentos dos membros evoluíram para gerar alterações na posição da extremidade com referência ao mundo exterior.) A razão disso é que a acuidade visual degrada-se rapidamente quando há movimento ocular em relação ao mundo exterior (a cena visual move-se pela retina). Uma causa importante de tal desvio é o movimento da cabeça. O reflexo vestibulo-ocular (RVO) é um dos principais mecanismos pelos quais o movimento da cabeça é compensado a fim de manter a estabilidade da cena visual na retina.

Para manter uma cena visual estável na retina, o RVO produz um movimento dos olhos igual e oposto ao movimento da cabeça. Este reflexo é iniciado por estimulação dos receptores (células pilosas) no sistema vestibular ([Cap. 8](#)). Lembre-se de que os órgãos vestibulares são sensíveis à aceleração da cabeça, não a estímulos visuais, e, portanto, o RVO ocorre tanto em locais iluminados como no escuro. Funcionalmente, é o que se chama de sistema de alça aberta, pois gera uma eferência (movimento ocular) em resposta a um estímulo (aceleração da cabeça), mas seu comportamento imediato não é regulado por retroalimentação sobre o sucesso ou falha de sua eferência. Vale observar, contudo, que, pelo menos na luz, qualquer falha do RVO de corresponder a rotação dos olhos com a da cabeça resulta no que chamamos de deslizamento da retina (i. e., deslizamento da imagem visual através da retina), e esse sinal de erro pode retroalimentar os circuitos de RVO por outras vias neuronais e, com o passar do tempo, pode levar a ajustes na força do RVO para eliminar o erro. Essa adaptação do RVO é um modelo importante para estudar a plasticidade do encéfalo.

Como afirmado, sinais de aceleração iniciam o RVO. A resposta do RVO, contudo, certamente é uma alteração da posição do olho na órbita. Desse modo, o problema a ser resolvido pelo sistema nervoso é traduzir os sinais de aceleração sentidos pelos órgãos vestibulares em sinais posicionais corretos para os olhos. Matematicamente, pode-se pensar nisso como uma integração dupla. A primeira integração ocorre no aparelho receptor vestibular porque, embora as células pilosas respondam à aceleração da cabeça, os sinais nas fibras aferentes vestibulares são proporcionais à velocidade da cabeça (pelo menos para a maioria dos estímulos encontrados fisiologicamente). A segunda integração, de velocidade para a posição, ocorre no SNC em circuitos descritos mais adiante.

A cabeça pode se movimentar de seis modos diferentes, que são muitas vezes denominados seis graus de liberdade: três translacionais e três rotacionais. Para compensar esses tipos diferentes de movimento, há RVOs translacionais e angulares, bem como subsistemas separados para organizar o movimento em torno de diferentes direções (p. ex., rotação em torno de um eixo vertical ou horizontal).

Reflexo Optocinético

O reflexo optocinético (ROC) é um segundo mecanismo pelo qual o SNC estabiliza a cena visual na retina e costuma funcionar em conjunto com o RVO. Enquanto o RVO é ativado somente pelo movimento da cabeça, o ROC é ativado pelo movimento da cena visual, quer causado pelo movimento da própria cena ou por movimento da cabeça. Especificamente, o estímulo sensorial para esse reflexo é o deslizamento da cena visual na retina, que é detectado pelas células ganglionares da retina sensíveis a movimentos. Um exemplo do primeiro caso ocorre quando você está sentado em um trem e outro trem, nos trilhos adjacentes, começa a se movimentar. Seus olhos rodam para manter a imagem do vagão vizinho estável. Isso muitas vezes dá uma sensação de que você está se movendo (o que não é inteiramente surpreendente porque os circuitos do ROC alimentam os mesmos circuitos usados pelo sistema vestibular).

O ROC pode funcionar em conjunto com o RVO para estabilizar a imagem visual e é particularmente importante para manter uma imagem estável quando os movimentos da cabeça forem lentos porque o RVO não é tão eficiente nessas condições.

Movimentos Sacádicos

Nos animais cujos olhos têm uma fóvea, torna-se particularmente vantajoso conseguir movimentar o olho em relação ao mundo (a cena visual principal) para que objetos de importância sejam focalizados na fóvea e examinados detalhadamente com essa parte de alta resolução da retina. Duas classes de movimentos são responsáveis por essa capacidade: movimento sacádico e movimento de perseguição visual. Os movimentos muito rápidos e curtos que trazem uma região em particular do mundo visual à fóvea são chamados de movimentos sacádicos. Por exemplo, para ler esta sentença, você está fazendo uma

série de movimentos sacádicos para trazer palavras sucessivas à sua fóvea para serem lidas. No entanto, até mesmo nos animais que não possuem fóvea, os olhos fazem movimentos sacádicos e, assim sendo, tais movimentos também podem ser usados para varrer rapidamente o ambiente visual.

Os movimentos sacádicos são extremamente rápidos. Nos humanos, a velocidade do olho durante um movimento sacádico pode chegar a 800 graus/segundo, em comparação com a velocidade do movimento de menos de 10 graus/segundo gerada em resposta aos estímulos típicos do RVO e do ROC (velocidades de até aproximadamente 120 graus/segundo podem ser produzidas por estímulos do ROC em humanos; entretanto, ainda são muito mais lentos do que as velocidades sacádicas máximas). Os movimentos sacádicos podem ser feitos de modo reflexo ou voluntário. Além disso, embora geralmente sejam feitos em resposta a alvos visuais, também podem ser feitos em direção a elementos sugestivos auditivos ou outros sensoriais, no escuro, ou para alvos memorizados.

É interessante notar que o processamento visual parece ser suprimido imediatamente antes dos movimentos sacádicos e durante eles, particularmente na via visual magnocelular relacionada com o movimento visual. Esse fenômeno é conhecido como supressão sacádica e pode evitar as sensações de movimento súbito e rápido do mundo visual que resultariam durante um movimento sacádico na ausência de tal supressão. Os mecanismos subjacentes à supressão sacádica ainda não são inteiramente conhecidos; mas, em áreas do córtex relacionadas com o processamento visual, a responsividade das células a estímulos visuais reduz-se e tem alteração durante os movimentos sacádicos.

Perseguição Visual

Uma vez que um movimento sacádico tenha trazido um objeto móvel de interesse para a fóvea, o sistema de perseguição visual permite que a pessoa o mantenha estável na fóvea apesar de seu movimento continuar. Essa capacidade parece ser exclusiva dos primatas e permite a observação contínua e prolongada de um objeto em movimento. Note que, em alguns aspectos, a perseguição visual pode parecer semelhante ao ROC; de fato, talvez não haja uma diferença absoluta porque, à medida que cresce o tamanho do alvo, a distinção entre alvo e fundo se perde. Entretanto, para pequenos alvos em movimento, a perseguição visual exige supressão do ROC. Você pode ver o efeito dessa supressão movendo seu dedo para frente e para trás à frente deste texto enquanto o acompanha com os olhos. Seu dedo estará no foco, mas as palavras na página farão parte da cena de fundo e se tornarão ilegíveis à medida que deslizam ao longo de sua retina.

Nistagmo

Quando houver um estímulo prolongado para o ROC ou o RVO (se você continuar girando em uma direção), esses reflexos inicialmente farão a rotação ao contrário dos olhos na tentativa de manter uma imagem estável na retina, como já foi descrito. No entanto, com um estímulo prolongado, os olhos chegarão ao seu limite mecânico, não será mais possível compensação, e a imagem começará a deslizar na retina. Para evitar essa situação, ocorre um movimento sacádico rápido dos olhos na direção oposta com o objetivo de redefinir a posição dos olhos para estes começarem a ver a cena visual novamente. Então, começará uma nova contrarotação induzida pelo ROC ou pelo RVO. Essa alternância de movimento lento e rápido em direções opostas é o nistagmo, e pode ser registrada em um nistagmograma (Fig. 9.26). Assim sendo, pode-se definir nistagmo como os movimentos oscilatórios ou rítmicos dos olhos nos quais há uma fase rápida e uma fase lenta. O nistagmo é denominado de acordo com a direção da fase rápida porque ela é a mais facilmente observada.

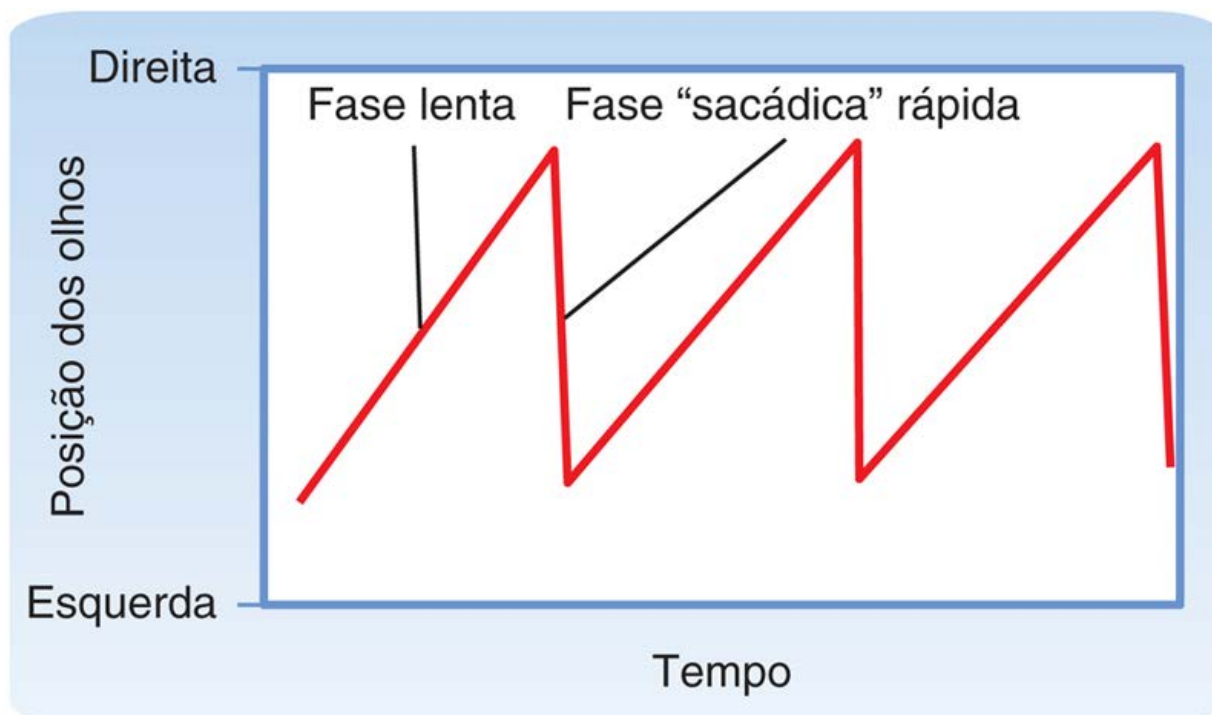


FIG. 9.26 Nistagmograma Mostrando os Movimentos Oculares que Ocorrem durante o Nistagmo. O gráfico mostra um nistagmo à esquerda porque a fase rápida está direcionada para a esquerda (deflexão para baixo na figura).

Além de ser induzido fisiologicamente por estímulos ao ROC ou ao RVO, o nistagmo pode resultar de uma lesão dos circuitos vestibulares na periferia (p. ex., nervo craniano VIII) ou centralmente (p. ex., núcleos vestibulares), e pode ser um sintoma diagnóstico informativo.

Vergência

O movimento conjugado dos olhos é aquele em que ambos os olhos voltam-se para a mesma direção em uma quantidade (ângulo) igual. Tal coordenação permite que um alvo seja mantido em ambas as fóveas durante o movimento ocular e é necessário manter visão binocular sem diplopia (visão dupla). No entanto, quando os objetos estão próximos (< 30 m), para manter um alvo em ambas as fóveas, é necessário fazer movimentos não idênticos dos dois olhos. Tais movimentos disjuntivos, ou vergência, também são necessários para a fixação de ambos os olhos em objetos que estejam se aproximando ou recuando. Os estímulos que desencadeiam os movimentos de vergência são a diplopia e as imagens borradas. Deve-se observar que, ao rastrear um objeto que se aproxima, além dos movimentos de convergência, o cristalino acomoda-se para a visão de perto e ocorre uma constrição pupilar.

Circuitos e Atividade Neurais Subjacentes aos Movimentos Oculares

Motoneurônios dos Músculos Extraoculares

Três núcleos de nervos cranianos inervam os músculos extraoculares: núcleos do oculomotor, do troclear e do abducente. Esses três núcleos algumas vezes são denominados coletivamente núcleos oculomotores; entretanto, o contexto (o núcleo específico ou todos os três) deve ficar claro. Os motoneurônios para os retos medial e inferior ipsilaterais, oblíquo inferior ipsilateral e reto superior contralateral situam-se no núcleo do oculomotor; aqueles para o músculo oblíquo superior contralateral situam-se no núcleo do troclear; e aqueles para o músculo reto lateral ipsilateral localizam-se no núcleo do abducente. Esses motoneurônios formam algumas das menores unidades motoras (proporção de neurônio para músculo de 1:10), o que é compatível com o controle muito fino necessário para o movimento ocular preciso.

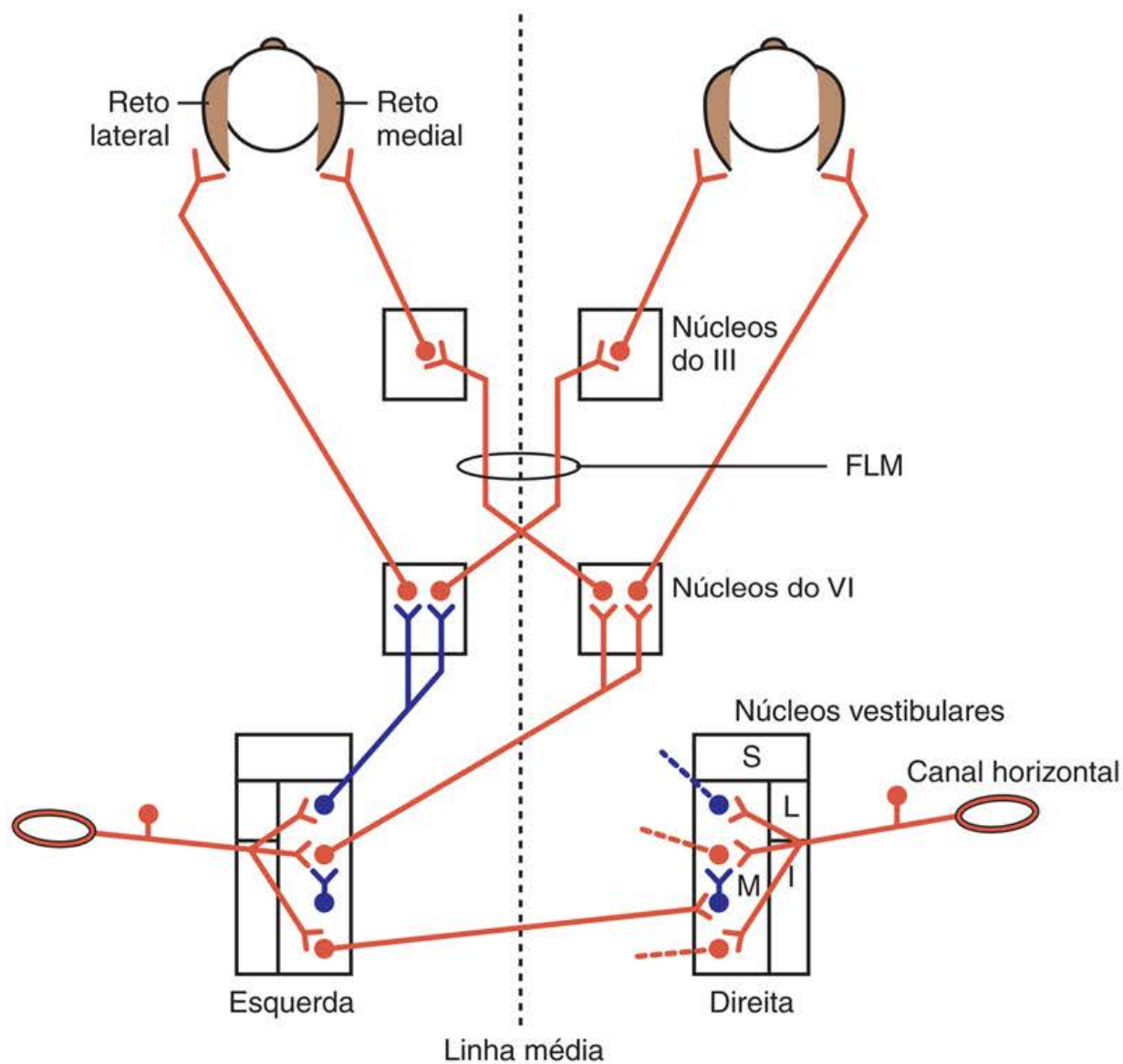
Um ponto importante com referência aos motoneurônios que inervam os músculos extraoculares é que a maioria tem atividade espontânea quando o olho está na posição primária (olhando diretamente à frente), e sua taxa de descargas se correlaciona com a posição e a velocidade do olho. Essa atividade espontânea permite que pares de músculos antagonistas atuem de maneira a empurrar-puxar, o que aumenta a responsividade do sistema. Isso quer dizer que, à medida que os motoneurônios que inervam um músculo são ativados e causam aumento da contração, os que inervam seu antagonista são inibidos, o que leva ao relaxamento.

Além dos motoneurônios, os núcleos abducentes têm neurônios internucleares. Esses neurônios projetam-se através do fascículo longitudinal medial para os motoneurônios do reto medial no núcleo oculomotor contralateral. Como ainda será descrito, essa projeção facilita a ação coordenada dos músculos retos medial e lateral, o que é necessário para os movimentos conjugados, como os que ocorrem no RVO.

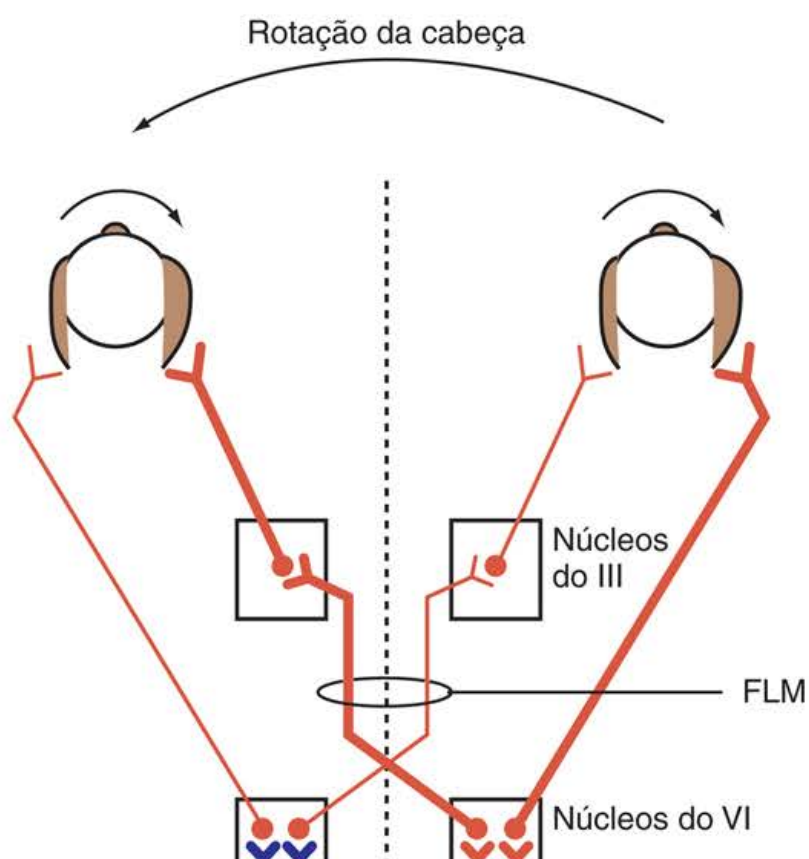
Circuitos Subjacentes ao Reflexo Vestíbulo-Ocular

O RVO atua opondo-se ao movimento da cabeça, o que causa rotação dos olhos na direção oposta. Há circuitos separados para o movimento rotacional e para o movimento translacional da cabeça. Os sensores para o primeiro são os canais semicirculares, e os sensores para os últimos são os otólitos (utrículo e sáculo). Os circuitos para o RVO angular são mais diretos (porém ainda complexos), e esta seção descreve essas vias para ilustrar como esse reflexo funciona; entretanto, o esquema básico é o mesmo: fibras aferentes vestibulares vão aos núcleos vestibulares; os núcleos vestibulares, por sua vez, projetam-se para vários núcleos oculomotores; e os motoneurônios nos núcleos oculomotores dão origem a axônios que inervam os músculos extraoculares. O que varia são os núcleos vestibulares e oculomotores específicos envolvidos.

Com referência às vias do RVO angular, a via para gerar o movimento ocular horizontal origina-se nos canais horizontais, e a análoga para o movimento vertical origina-se nos canais anteriores e posteriores. A [Figura 9.27A](#) mostra o circuito básico para o RVO horizontal. Note que somente os circuitos centrais mais importantes originados no canal horizontal e nos núcleos vestibulares esquerdos são mostrados; entretanto, vias iguais, em espelho, originam-se do canal e dos núcleos vestibulares direitos. As fibras aferentes vestibulares envolvidas na via do RVO horizontal fazem sinapse primariamente no núcleo vestibular medial, que se projeta para o núcleo do abducente bilateralmente; os neurônios inibitórios projetam-se ipsilateralmente, e os excitatórios, contralateralmente. O controle do músculo reto medial é obtido pelos neurônios internucleares do abducente que se projetam do abducente para a parte do núcleo oculomotor que controla este mesmo músculo reto medial. Note que a dupla decussação dessa via resulta em alinhamento das respostas de sinergistas funcionais (o reto medial esquerdo com o reto lateral direito).



A



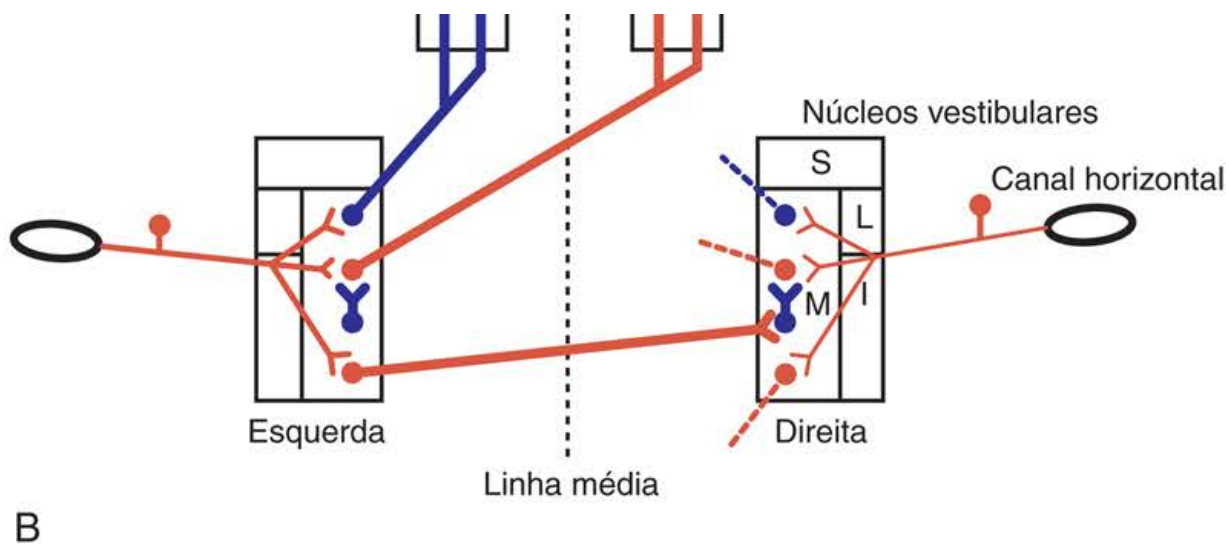


FIG. 9.27 Circuitos Subjacentes ao Reflexo Vestibulo-Ocular (RVO) Horizontal. A, Os núcleos vestibulares recebem aferência excitatória das fibras aferentes do canal horizontal e se projetam para o núcleo do abducente (nervo craniano VI). Este núcleo inerva o músculo reto lateral e se projeta para o núcleo contralateral do oculomotor (nervo craniano III), que controla o músculo reto medial. Os neurônios excitatórios são mostrados em vermelho; os inibitórios, em azul. Observe que somente as vias principais originadas nos núcleos vestibulares à esquerda são mostradas. Para o esquema ficar mais claro, somente os inícios das vias em espelho são mostrados (linhas interrompidas). B, Fluxo de atividade nos circuitos do RVO induzido pela rotação da cabeça para a esquerda. O aumento da espessura axonal indica aumento da atividade; axônios mais finos indicam diminuição da atividade em comparação com os níveis de repouso (A). Observe que a rotação para a esquerda causa um aumento de atividade das fibras aferentes vestibulares esquerdas e uma diminuição de atividade das direitas. FLM, fascículo longitudinal medial; núcleos vestibulares: I, inferior, L, lateral; M, medial, S, superior.

A via do RVO vertical envolve primariamente o núcleo vestibular superior, que tem projeções bilaterais diretas para o núcleo do oculomotor.

Considere o que acontece na via para o canal horizontal quando há uma rotação da cabeça para a esquerda, como se vê na [Figura 9.27B](#). A rotação da cabeça para a esquerda faria que a imagem visual deslizasse para a direita. No entanto, a compensação pelo RVO seria desencadeada pela despolarização das células pilosas do canal esquerdo em resposta à aceleração angular ([Fig. 8.27](#)). As células pilosas despolarizadas causam aumento da atividade das fibras aferentes vestibulares esquerdas e, assim, excitam os neurônios do núcleo vestibular medial esquerdo. Estes incluem os neurônios excitatórios que se projetam para o núcleo contralateral do abducente e fazem sinapse com motoneurônios e neurônios internucleares. A excitação dos motoneurônios leva à contração do músculo reto lateral direito e à rotação do olho direito para a direita, enquanto a excitação dos neurônios internucleares do núcleo direito do abducente leva à excitação dos motoneurônios do reto medial no núcleo esquerdo do oculomotor, assim fazendo que o olho esquerdo rode também para a direita.

Ao longo da via que se inicia com os neurônios vestibulares inibitórios que se projetam do núcleo vestibular medial esquerdo para o núcleo ipsilateral do abducente, a atividade dessas células leva à inibição dos motoneurônios para o músculo reto lateral esquerdo e dos motoneurônios para o músculo reto medial direito (esta última através dos neurônios internucleares para o núcleo direito do oculomotor). Consequentemente, esses músculos relaxam, assim facilitando a rotação dos olhos para a direita. Desse modo, o olho está sendo puxado pelo aumento de tensão de um grupo de músculos e “empurrado” pela liberação da tensão no grupo de músculos antagonistas.

Note novamente que as vias da imagem em espelho originadas no canal direito foram deixadas fora da [Figura 9.27](#) para maior clareza, mas a alteração de sua atividade com a rotação da cabeça para a esquerda seria exatamente a oposta e, desse modo, funcionariam de modo sinérgico com aquelas mostradas. Como exercício, descreva as alterações resultantes de atividade através desses circuitos. Lembre-se de que a rotação da cabeça para a esquerda hiperpolariza as células pilosas do canal direito, levando a uma diminuição da atividade aferente vestibular direita e à “desfacilitação” dos neurônios dos núcleos vestibulares direitos.

Considere agora que as fibras comissurais que ligam os dois núcleos vestibulares mediais são excitatórias, mas terminam em interneurônios inibitórios locais do núcleo vestibular contralateral e, desse modo, inibem os neurônios de projeção daquele núcleo. Essa via reforça as ações das fibras aferentes vestibulares contralaterais em seus neurônios-alvo no núcleo vestibular. No exemplo mencionado, as células comissurais no núcleo vestibular esquerdo são ativadas e, portanto, causam uma inibição ativa dos neurônios de projeção dos núcleos vestibulares mediais direitos, o que reforça a desfacilitação causada pela diminuição da atividade aferente à direita. De fato, essa via comissural é poderosa o suficiente para modular a atividade dos núcleos vestibulares contralaterais mesmo depois de uma labirintectomia unilateral, que destrói a aferência vestibular direta a esses núcleos.

É importante destacar que o cerebelo sobrepõe-se aos circuitos do tronco encefálico. Partes do verme e do lobo floclunodular recebem fibras vestibulares aferentes primárias (do NC VIII) ou secundárias (axônios dos neurônios do núcleo vestibular), ou ambas, e, por sua vez, projetam-se de volta para os núcleos vestibulares diretamente e através da via

dissinápica envolvendo o núcleo do fastígio. Há muita discussão sobre o papel exato desses circuitos cerebelares para gerar o RVO, mas eles são considerados fundamentais na medida em que a sua lesão leva a um movimento ocular anormal, como o nistagmo espontâneo e outros sintomas de disfunção vestibular.



Na clínica

Quando um labirinto é irritado em uma orelha, como na doença de Ménière, ou quando um labirinto torna-se não funcional, como pode acontecer como resultado de traumatismo craniano ou doença do labirinto, os sinais transmitidos pelas vias do RVO dos dois lados ficam desiguais. Então, isto pode resultar um nistagmo vestibular. Por exemplo, a irritação do labirinto da orelha esquerda pode aumentar a atividade das fibras aferentes que inervam o canal semicircular horizontal esquerdo. O sinal produzido assemelha-se àquele normalmente gerado quando a cabeça é rodada para a esquerda. Como o estímulo é contínuo, resulta um nistagmo à esquerda, havendo uma fase lenta para a direita (causada pela via do RVO) e uma fase rápida para a esquerda. A destruição do labirinto na orelha direita produz efeitos semelhantes aos induzidos pela irritação do labirinto esquerdo. É interessante observar que o nistagmo é temporário, o que mostra a capacidade desses circuitos de se adaptarem com o passar do tempo.

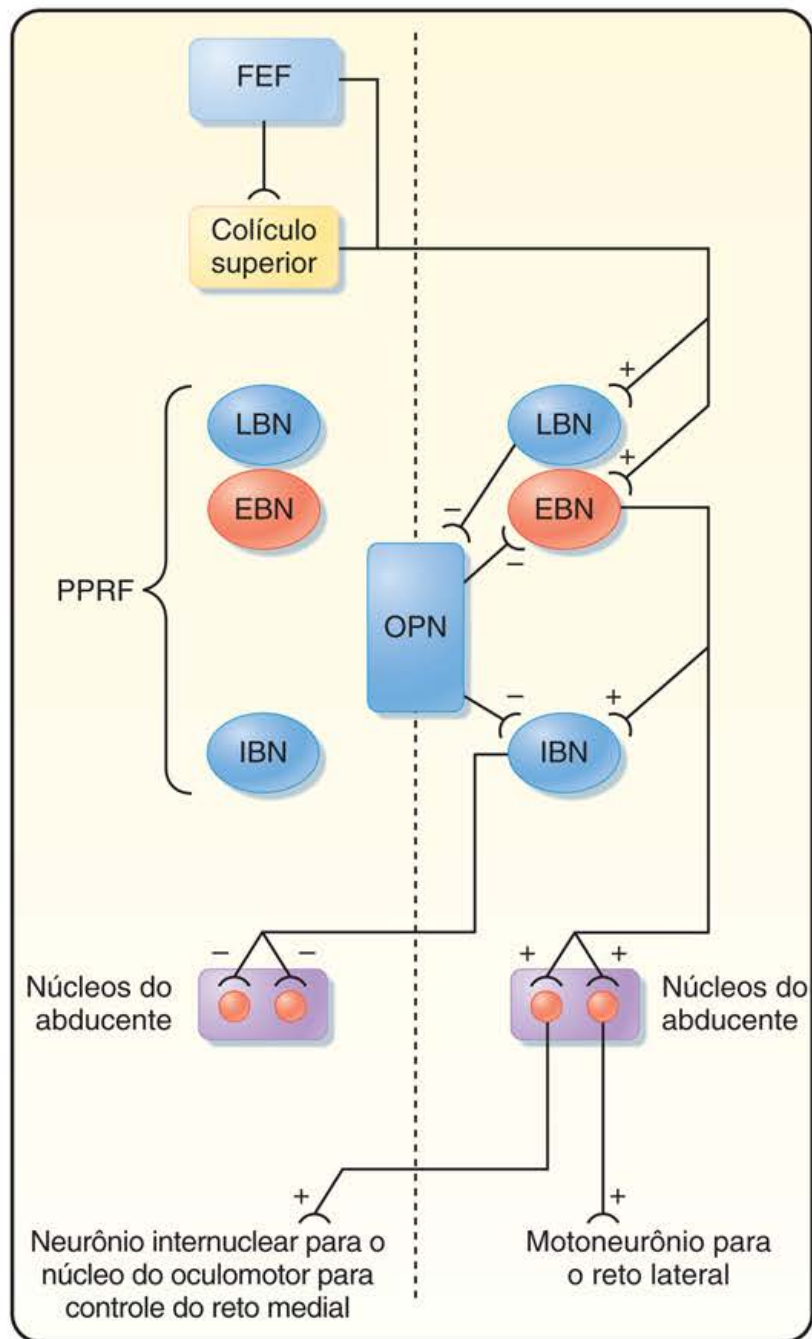
Circuitos Subjacentes ao Reflexo Optocinético

O estímulo que desencadeia o ROC é visual (deslizamento da imagem na retina) e, portanto, os fotorreceptores são o início do arco reflexo. Os centros essenciais no tronco encefálico para esse reflexo situam-se no tegmento e na região pré-tetal da parte rostral do mesencéfalo. Eles são o núcleo do trato óptico (NTO) e um grupo de núcleos coletivamente conhecidos como núcleos ópticos acessórios (NOA). As células ganglionares da retina seletivas para direção e sensíveis a movimentos são uma fonte aferente importante, levando informações visuais para esses núcleos. Além disso, são recebidas aferências também das áreas corticais visuais primárias e de ordem mais alta nos lobos occipital e temporal. Essas últimas fontes aferentes são particularmente importantes nos primatas e nos humanos. As células do NTO e dos NOA têm grandes campos receptivos, e suas respostas são seletivas para a direção e a velocidade do movimento da cena visual. É interessante o fato de que as direções de movimento preferidas das células do NTO e dos NOA correspondem estreitamente ao movimento causado pela rotação em torno de eixos perpendiculares aos canais semicirculares, facilitando, assim, a coordenação de RVO e ROC para produzir imagens estáveis na retina.

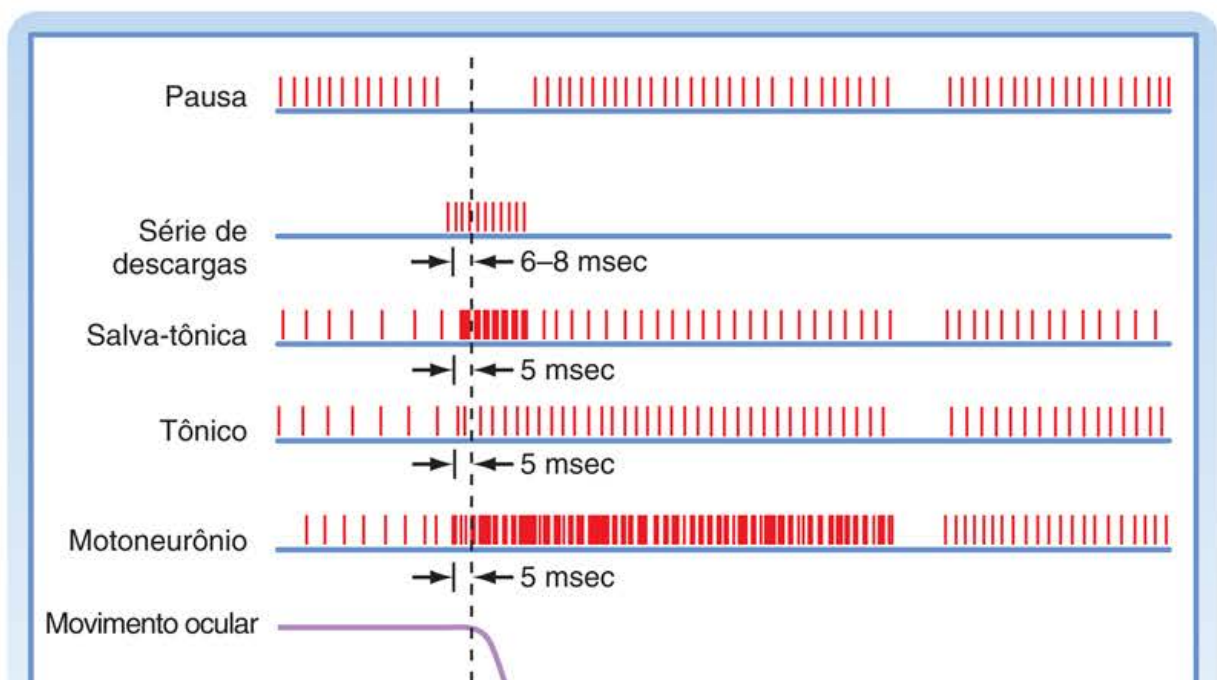
As conexões eferentes desses núcleos são numerosas e complexas, e ainda não foram completamente entendidas. Há vias polissinápticas para os núcleos do oculomotor e do abducente, e aferência monossináptica para os núcleos vestibulares, as quais permitem interação com o RVO. Existem projeções para vários núcleos pré-cerebelares, incluindo o núcleo olivar inferior e os núcleos pontinos. Essas vias, então, fazem conexão através do flóculo e voltam aos núcleos vestibulares. Em resumo, por meio de muitas vias que operam em paralelo, a atividade finalmente chega a vários núcleos oculomotores cujos motoneurônios são ativados, resultando em uma apropriada contrarotação dos olhos.

Circuitos Subjacentes aos Movimentos Sacádicos

Os movimentos sacádicos são gerados em resposta à atividade no colículo superior ou no córtex cerebral (áreas dos campos oculares frontais e do córtex parietal posterior). A atividade no colículo superior está relacionada com a computação da direção e com a amplitude do movimento sacádico. Na verdade, as camadas profundas do colículo superior contêm um mapa motor topográfico das localizações dos movimentos sacádicos. Do colículo superior, a informação é remetida a pontos distintos para o controle dos movimentos sacádicos horizontais e verticais, denominados centros do olhar horizontal e vertical, respectivamente. O centro do olhar horizontal consiste em neurônios na formação reticular paramediana da ponte nas vizinhanças do núcleo do abducente (Fig. 9.28A). O centro do olhar vertical encontra-se na formação reticular do mesencéfalo, especificamente no núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial e no núcleo dorsal do nervo craniano III. Como os circuitos e a operação do centro do olhar horizontal já estão mais entendidos do que os do centro do olhar vertical, eles são discutidos aqui com mais detalhes. No entanto, foram descritas células que mostram padrões análogos de atividade no centro do olhar vertical.



A



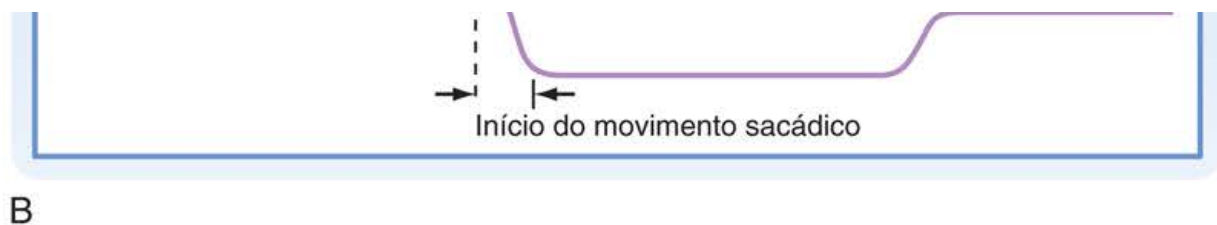


FIG. 9.28 Vias de Movimentos Sacádicos Horizontais. A, Diagrama dos circuitos das vias principais. EBN, neurônio de salva excitatória; FEF, campo ocular frontal; IBN, neurônio de salva inibitória LBN, neurônio de salva tônica; OPN, neurônio omnipausa; PPRF, formação reticular paramediana da ponte. B, Padrões de descargas de alguns neurônios envolvidos em movimentos sacádicos. A excitação de neurônios de salva no centro do olhar horizontal direito faz que os motoneurônios do abducente à direita e os motoneurônios do reto medial à esquerda sejam ativados. A via ascendente para o núcleo do oculomotor se faz pelo fascículo longitudinal medial. O centro do olhar horizontal esquerdo é simultaneamente inibido.



Na clínica

Os exames clínicos da função labiríntica são feitos rodando o paciente em uma cadeira de Bárány para ativar os labirintos em ambas as orelhas ou introduzindo água fria ou morna no canal auditivo externo de uma orelha (teste calórico). Quando uma pessoa é rodada em uma cadeira de Bárány, desenvolve-se nistagmo durante a rotação. A direção da fase rápida do nistagmo vai na mesma direção que a rotação. Quando a rotação da cadeira é suspensa, desenvolve-se nistagmo na direção oposta (nistagmo pós-rotatório) porque parar uma rotação tem o mesmo efeito que acelerar na direção oposta.

O teste calórico é mais útil porque pode distinguir o mau funcionamento do labirinto entre os dois lados. O pescoço é inclinado para trás em cerca de 60 graus para que os dois canais horizontais fiquem essencialmente verticais. Se for introduzida água morna na orelha esquerda, a endolinfa na parte externa da alça do canal semicircular esquerdo tende a elevar-se à medida que a gravidade específica da endolinfa diminui por causa do aquecimento. Isso estabelece um fluxo de convecção da endolinfa e, como resultado, os cinólios das células pilosas da crista ampular esquerda são defletidos em direção ao utrículo, como se a cabeça tivesse rodado para a esquerda; a descarga das fibras aferentes que inervam esse canal aumenta; e ocorre nistagmo com a fase rápida para a esquerda. O nistagmo produz uma sensação de que o ambiente está girando para a direita e a pessoa tende a cair para o mesmo lado. Efeitos opostos são produzidos se for colocada água fria na orelha. Uma expressão mnemônica em inglês que pode ajudar na lembrança da direção do nistagmo no teste calórico é COWS (“cold opposite, warm same” – “fria oposto, morna mesmo”). Em outras palavras, a água fria em uma orelha resulta em fase rápida do nistagmo em direção ao lado oposto, e a água quente causa uma fase rápida em direção ao mesmo lado.

A [Figura 9.28A](#) apresenta uma visão geral dos circuitos neurais pelos quais são gerados os movimentos sacádicos, e a [Figura 9.28B](#) mostra a atividade de certos tipos de neurônios encontrados no centro do olhar que são responsáveis pelos movimentos sacádicos horizontais. Cada centro do olhar horizontal tem neurônios de salvas excitatórias que se projetam para os motoneurônios no núcleo ipsilateral do abducente e para os neurônios internucleares (o que excita os motoneurônios do reto medial no núcleo contralateral do oculomotor). Também existem neurônios de salvas inibitórias que inibem o abducente contralateral. Esses neurônios de salvas são capazes de gerar frequências de potenciais de ação extremamente altas (até 1.000 Hz). Além disso, o centro do olhar tem neurônios que mostram atividade tônica e atividade tônica em salvas.

Normalmente, tanto os neurônios de salvas inibitórias como os de salvas excitatórias são inibidos por neurônios de pausa (omnipausa) localizados no núcleo dorsal da rafe. Quando um movimento sacádico está para ser executado, a atividade dos campos oculares frontais ou do colículo superior, ou de ambos, leva à inibição das células de pausa e à excitação das células de atividade em salvas no lado contralateral. A resultante atividade em salvas de alta frequência nos neurônios de salvas excitatórias oferece um poderoso impulso para os motoneurônios do reto lateral ipsilateral e do reto medial contralateral ([Fig. 9.28A](#)); ao mesmo tempo, os neurônios de salvas inibitórias possibilitam o relaxamento dos antagonistas. A atividade inicial em salvas desses neurônios permite uma forte contração dos músculos extraoculares apropriados, o que supera a viscosidade do músculo extraocular e possibilita a ocorrência de um movimento rápido.

Circuitos Subjacentes à Perseguição Visual

A perseguição visual consiste em rastrear com os olhos um alvo em movimento ([Fig. 9.29](#)). As informações visuais sobre a velocidade do alvo são processadas em uma série de áreas corticais, tais como o córtex visual no lobo occipital, várias áreas do lobo temporal, e os campos oculares frontais. No passado, acreditava-se que os campos oculares frontais estivessem relacionados apenas com o controle dos movimentos sacádicos, porém evidências mais recentes têm mostrado que existem regiões distintas nos campos oculares frontais dedicadas à produção de movimentos sacádicos ou de perseguição visual. Na verdade, pode haver duas redes corticais distintas, cada uma especializada em um desses tipos de movimentos oculares. A

atividade cortical proveniente das várias áreas corticais é levada ao cerebelo através de partes dos núcleos pontinos e do núcleo reticular do tegmento da ponte. Áreas específicas no cerebelo – a saber, partes do verme do lobo posterior, o flóculo e o paraflóculo – recebem essa aferência e, por sua vez, projetam-se para os núcleos vestibulares. Dos núcleos vestibulares, a atividade pode ser remetida aos núcleos do oculomotor, do abducente e do troclear, como foi descrito anteriormente sobre o RVO.

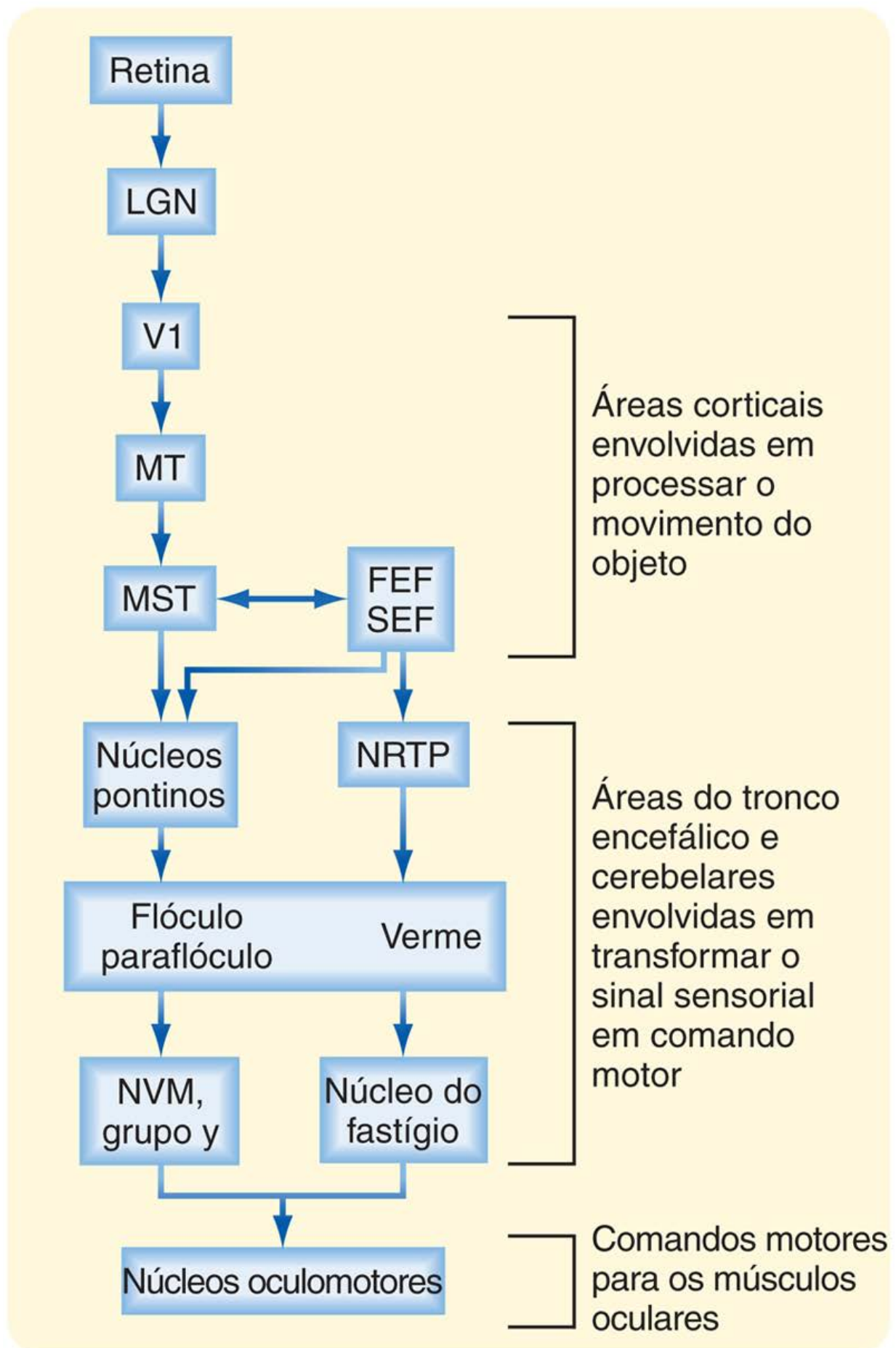


FIG. 9.29 Vias de Perseguição Visual. O estímulo para o movimento ocular de perseguição visual é um alvo visual em movimento. Isso faz que a atividade flua através dos circuitos diagramados na figura e leve à manutenção da fóvea no alvo. FEF, campo ocular frontal; LGN, núcleo geniculado lateral; MST e MT, áreas de associação visual de ordem superior; MVN, núcleo vestibular medial; NRTP, núcleo reticular do tegmento da ponte; SEF, campo ocular suplementar; V1, córtex visual primário.

Circuitos Subjacentes à Vergência

Os circuitos neurais subjacentes aos movimentos de vergência não são ainda bem conhecidos. Existem neurônios pré-motores (neurônios que se projetam para motoneurônios) localizados em áreas do tronco encefálico em torno dos vários núcleos oculomotores. Em algumas áreas visuais corticais e nos campos oculares frontais, existem neurônios cuja atividade está relacionada com a disparidade da imagem nas duas retinas ou com a variação da imagem durante os movimentos de vergência. Não está ainda claro como os sinais de vergência nessas áreas corticais conectam-se com os neurônios pré-motores no tronco encefálico. O cerebelo também parece ter uma função nos movimentos de vergência porque as lesões cerebelares comprometem esse tipo de movimento ocular. Note que as lesões do fascículo longitudinal medial que resultam em perda do RVO não comprometem a vergência.

Pontos-Chave

1. As fibras musculares extrafusais são inervadas por motoneurônios α . Uma unidade motora consiste em um único motoneurônio α e todas as fibras musculares com as quais ele faz sinapse. O tamanho da unidade motora varia muito entre os músculos; pequenas unidades motoras permitem um controle mais preciso da força muscular.
2. O princípio do tamanho refere-se ao recrutamento organizado de motoneurônios α de acordo com seu tamanho, do menor para o maior. Como os motoneurônios menores conectam-se com unidades motoras mais fracas, a sutileza relativa do controle motor é semelhante nas contrações fracas e fortes.
3. Um reflexo é uma resposta motora simples estereotipada a um estímulo. Um arco reflexo inclui as fibras aferentes, os interneurônios e os motoneurônios responsáveis pelo reflexo.
4. Os fusos musculares são receptores sensoriais complexos encontrados nos músculos esqueléticos. Eles se situam paralelamente às fibras musculares extrafusais e contêm fibras musculares intrafusais em bolsa nuclear e em cadeia nuclear. Por estar em paralelo com o músculo principal, o fuso pode detectar as alterações do comprimento do músculo.
5. As fibras aferentes do grupo Ia formam terminações primárias nas fibras em bolsa nuclear do tipo 1, do tipo 2 e em cadeia nuclear; e as fibras do grupo II formam terminações secundárias nas fibras em cadeia nuclear e nas fibras em bolsa nuclear do tipo 2.
6. As terminações primárias demonstram respostas estáticas e dinâmicas que sinalizam o comprimento muscular e a taxa de alteração do comprimento muscular. As terminações secundárias demonstram apenas respostas estáticas e sinalizam somente o comprimento muscular.
7. As fibras musculares intrafusais associadas aos fusos musculares são inervadas por motoneurônios γ . A contração das fibras intrafusais não causa diretamente alterações significativas na tensão ou no comprimento do músculo; entretanto, quando o nível de tensão nessas fibras é ajustado, os motoneurônios γ influenciam a sensibilidade do fuso muscular ao estiramento.
8. Os órgãos tendíneos de Golgi localizam-se nos tendões dos músculos e, assim sendo, ficam dispostos em série com o músculo. Eles são inervados pelas fibras aferentes do grupo Ib. Sua relação em série significa que os órgãos tendíneos conseguem detectar o nível de força gerado pelo músculo, seja ela causada por estiramento passivo ou por contração ativa deste mesmo músculo.
9. O reflexo fásico de estiramento (miotático) inclui: (1) uma via excitatória monossináptica das fibras aferentes do grupo Ia nos fusos musculares para os motoneurônios α que inervam os músculos estimulados (estirados) e seus sinergistas, e (2) uma via inibitória dissinápica aos motoneurônios α dos músculos antagonistas.
10. O reflexo miotático inverso é provocado pelos órgãos tendíneos de Golgi. As séries de descargas nas fibras do grupo Ib (do órgão tendíneo de Golgi) de um dado músculo causam inibição dissinápica dos motoneurônios α para o mesmo músculo e excitam os motoneurônios α para os músculos antagonistas.
11. O reflexo de flexão é uma importante resposta de proteção porque age retirando uma extremidade dos estímulos prejudiciais. O reflexo é provocado por séries de descargas nas fibras aferentes que inervam vários receptores, particularmente os nociceptores. Por meio de vias polissinápticas, essas séries de descargas causam excitação dos motoneurônios flexores e inibição dos motoneurônios extensores ipsilateralmente. Concomitantemente, ocorre o padrão de ação oposto (inibição dos motoneurônios flexores e excitação dos extensores) contralateralmente, o que é denominado reflexo da extensão cruzada.
12. As vias descendentes podem ser divididas em: (1) um sistema lateral, que termina nos motoneurônios para os músculos das extremidades e no grupo lateral de interneurônios; e (2) um sistema medial, que termina no grupo medial de interneurônios.
13. O sistema lateral inclui o trato corticospinal lateral e parte do trato corticonuclear. Essas vias influenciam os motoneurônios contralaterais que inervam a musculatura das extremidades, especialmente a dos dedos, e os músculos da parte inferior da face e da língua.
14. O sistema medial abrange os tratos corticospinal anterior, vestibulospinais lateral e medial, reticulospinal e tectospinal. Essas vias afetam principalmente a postura e oferecem um apoio motor para o movimento das extremidades e dos dedos.

15. A locomoção é desencadeada por comandos retransmitidos pelo centro locomotor do mesencéfalo. No entanto, os geradores de padrão central formados pelos circuitos medulares e influenciados pela aferência sensitiva providenciam a organização detalhada da atividade locomotora.
16. Os movimentos voluntários dependem de interações entre as áreas motoras do córtex cerebral, do cerebelo e dos núcleos da base.
17. As áreas motoras do córtex cerebral estão dispostas como uma rede distribuída em paralelo, na qual cada uma contribui para várias vias motoras descendentes. As áreas primariamente envolvidas nos movimentos do corpo e da cabeça são o córtex motor primário, a área pré-motora, o córtex motor suplementar e as áreas motoras do cíngulo. Os campos oculares frontais são importantes para os movimentos oculares e ajudam a iniciar os movimentos sacádicos voluntários.
18. Os neurônios corticospinais individuais descarregam antes de ocorrerem as contrações voluntárias dos músculos relacionados. As descargas são tipicamente relacionadas com a força contrátil, e não com a posição articular. No entanto, a atividade de um único neurônio pode codificar diferentes parâmetros de um movimento em diferentes momentos com relação à execução deste mesmo movimento.
19. A atividade de uma população de neurônios do córtex motor pode ser usada para prever a direção dos movimentos a serem executados.
20. O cerebelo influencia a taxa, a amplitude, a força e a direção dos movimentos. Também influencia o tônus muscular e a postura, bem como os movimentos oculares e o equilíbrio.
21. Os circuitos intrínsecos do cerebelo são notavelmente uniformes. As diferenças de função das diferentes partes do cerebelo surgem, em grande parte, em decorrência das diferentes fontes aferentes e alvos eferentes.
22. As técnicas anatômicas e fisiológicas têm mostrado que o córtex cerebelar pode ser dividido em planos longitudinais em muitos compartimentos funcionalmente distintos.
23. A maioria das projeções para o cerebelo se faz pelas vias que terminam como fibras musgosas. As fibras musgosas excitam as células granulares, que, por sua vez, podem provocar potenciais de ação isolados, os chamados potenciais simples, nas células de Purkinje, cujos axônios formam a única via eferente do córtex cerebelar.
24. As projeções do núcleo olivar inferior para o cerebelo terminam como fibras trepadeiras e são a única fonte delas. Cada célula de Purkinje recebe uma aferência maciça de apenas uma fibra trepadeira. Como resultado, cada descarga de fibra trepadeira produz uma explosão de alta frequência de vários potenciais de ação, conhecida como potencial complexo, na célula de Purkinje.
25. Embora a atividade de potenciais complexos seja relativamente rara em comparação com a atividade de potenciais simples, os potenciais complexos são sincronizados precisamente entre as populações de células de Purkinje e, em razão da convergência dessas células nos neurônios de núcleos cerebelares, essa sincronização pode permitir que a atividade de potenciais complexos afete significativamente a eferência cerebelar. A sincronização de potenciais complexos é o resultado do acoplamento elétrico dos neurônios olivares inferiores por junções comunicantes.
26. Os núcleos da base incluem vários núcleos telencefálicos profundos (incluindo o núcleo caudado, o putame e o globo pálido). Os núcleos da base interagem com o córtex cerebral, o núcleo subtalâmico, a substância negra e o tálamo.
27. Dependendo do equilíbrio entre as vias direta e indireta dos núcleos da base, a atividade transmitida do córtex cerebral através dos núcleos da base pode facilitar ou inibir os neurônios talâmicos que se projetam para áreas motoras do córtex. Quando existe um desequilíbrio naquelas duas vias, ocorrem transtornos hiperkinéticos ou hipocinéticos.
28. Alguns tipos de movimentos oculares ajudam a estabilizar a visão do mundo visual. Isso é fundamental porque a acuidade visual cai dramaticamente quando o mundo visual se move ou desliza através da retina. Os movimentos vestibulo-ocular e optocinético ajudam a estabilizar o mundo visual na retina, o que compensa o movimento da cabeça ou do mundo exterior (ou de ambos). Os movimentos de perseguição visual permitem rastrear um alvo visual para que este permaneça centrado na fóvea.
29. Para uma inspeção detalhada, os movimentos sacádicos atuam movimentando uma parte específica da cena visual para a fóvea, a área da retina com mais alta acuidade.
30. Existem circuitos e áreas especializados no tronco encefálico para controlar os movimentos oculares horizontais e verticais. Essas áreas são usadas pelo córtex (quando são feitos movimentos oculares voluntários) e pela aferência sensorial que inicia o movimento ocular reflexo.

Funções Integrativas do Sistema Nervoso

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Qual é o padrão básico da estrutura em camadas do neocórtex e como as aferências e eferências corticais alinham-se com esse padrão de camadas? Qual é o significado funcional da variação no padrão de camadas entre áreas corticais?
2. Quais são as principais funções de cada um dos lobos do cérebro?
3. Como o eletroencefalograma (EEG) reflete a atividade cortical? O que são potenciais evocados?
4. Como a dominância cerebral correlaciona-se com a linguagem e a preferência manual?
5. O que é afasia e o que fica comprometido nos diferentes tipos de afasia?
6. Como os processos sinápticos e celulares sustentam a aprendizagem e a memória? Como a memória é distribuída no cérebro?
7. Qual papel tem a plasticidade no desenvolvimento neural e na resposta à lesão do sistema nervoso?

Nos capítulos anteriores, discutiu-se a interação do sistema nervoso com o corpo e o mundo exterior em termos da transdução e análise de eventos sensoriais, a organização da função motora, e os processos centrais relativamente simples que ligam as duas, como os reflexos (o reflexo miotático e o reflexo vestibulo-ocular). O sistema nervoso tem outras capacidades, as chamadas funções integrativas ou superiores, que se ligam menos diretamente a modalidades sensoriais específicas ou ao comportamento motor. Essas funções, em particular, exigem interações entre diferentes partes do córtex cerebral e, como se reconhece cada vez mais, entre o córtex cerebral e outras partes do encéfalo. Neste capítulo, discute-se a base neural de algumas dessas funções superiores. Como essas funções (bem como a percepção sensorial e a função motora voluntária) são altamente dependentes do córtex cerebral, sua organização básica é descrita primeiro.

O Córtex Cerebral

O córtex cerebral humano ocupa um volume de aproximadamente 600 cm^3 e tem uma área de 2.500 cm^2 . A superfície do córtex é altamente convoluta e dobrada em saliências conhecidas como giros. Os giros são separados por sulcos (se rasos) ou fissuras (se profundos; Fig. 4.7). Essas dobras aumentam grandemente a área do córtex que pode caber no volume limitado e fixo no crânio. Na verdade, não se consegue ver a maior parte do córtex a partir da superfície cerebral por causa das dobras.

O córtex cerebral pode ser dividido em hemisférios esquerdo e direito, e subdividido em alguns lobos (Fig. 10.1; também Fig. 4.7), tais como os lobos frontal, parietal, temporal e occipital. Os lobos frontal e parietal são separados pelo sulco central; ambos são separados do lobo temporal pela fissura lateral. Os lobos occipital e parietal são separados (na superfície medial do hemisfério) pela fissura parieto-occipital (Fig. 10.1). Enterrado na fissura lateral, há mais um lobo, a ínsula (Fig. 4.6A). Um grupo de estruturas que compõem o lobo límbico é encontrado na face medial do

hemisfério, e a parte maior, a formação hipocampal, dobra-se dentro do giro para-hipocampal do lobo temporal e não se pode vê-la da superfície do cérebro.

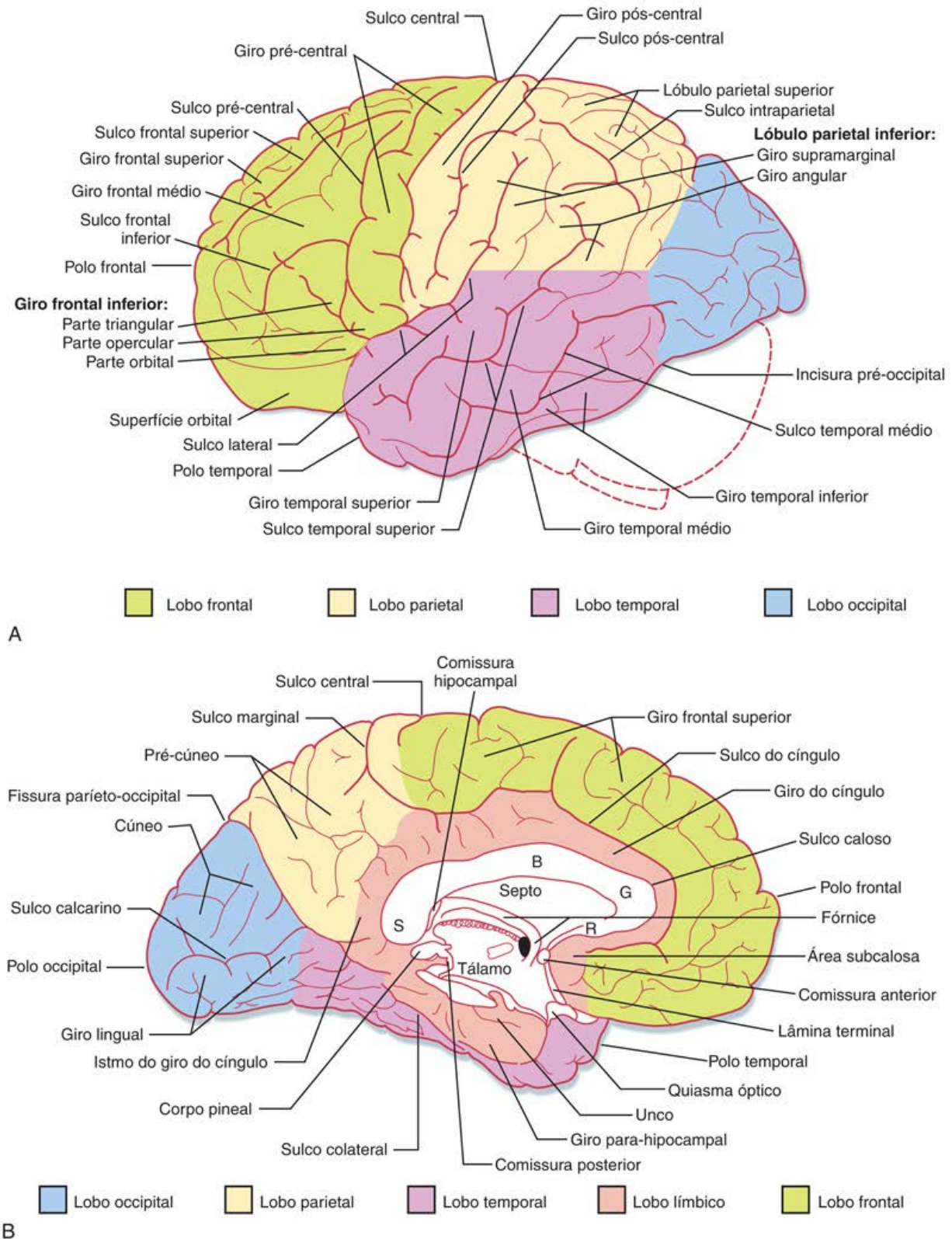


FIG. 10.1 Ilustrações em vista lateral (A) e medial (B) do hemisfério esquerdo do cérebro humano com as principais marcas características e os lobos indicados por cor. R, G, B e S indicam, respectivamente, o rostró, o joelho, o corpo e o esplênio do corpo caloso. (Extraída de Haines DE [ed.]. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 3ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

A atividade nos dois hemisférios do córtex cerebral é coordenada por interconexões através das comissuras cerebrais. A maior parte do córtex conecta-se através do maciço corpo caloso (Figs. 4.9, 10.1), e partes dos lobos temporais conectam-se através da comissura anterior.

Existem três tipos de córtex cerebral: neocórtex, arquicórtex e paleocórtex. O neocórtex tem seis camadas corticais (Fig. 10.2). Diferentemente, o arquicórtex tem apenas três camadas, e o paleocórtex tem quatro a cinco camadas. Nos

humanos, aproximadamente 90% do córtex cerebral é neocórtex.

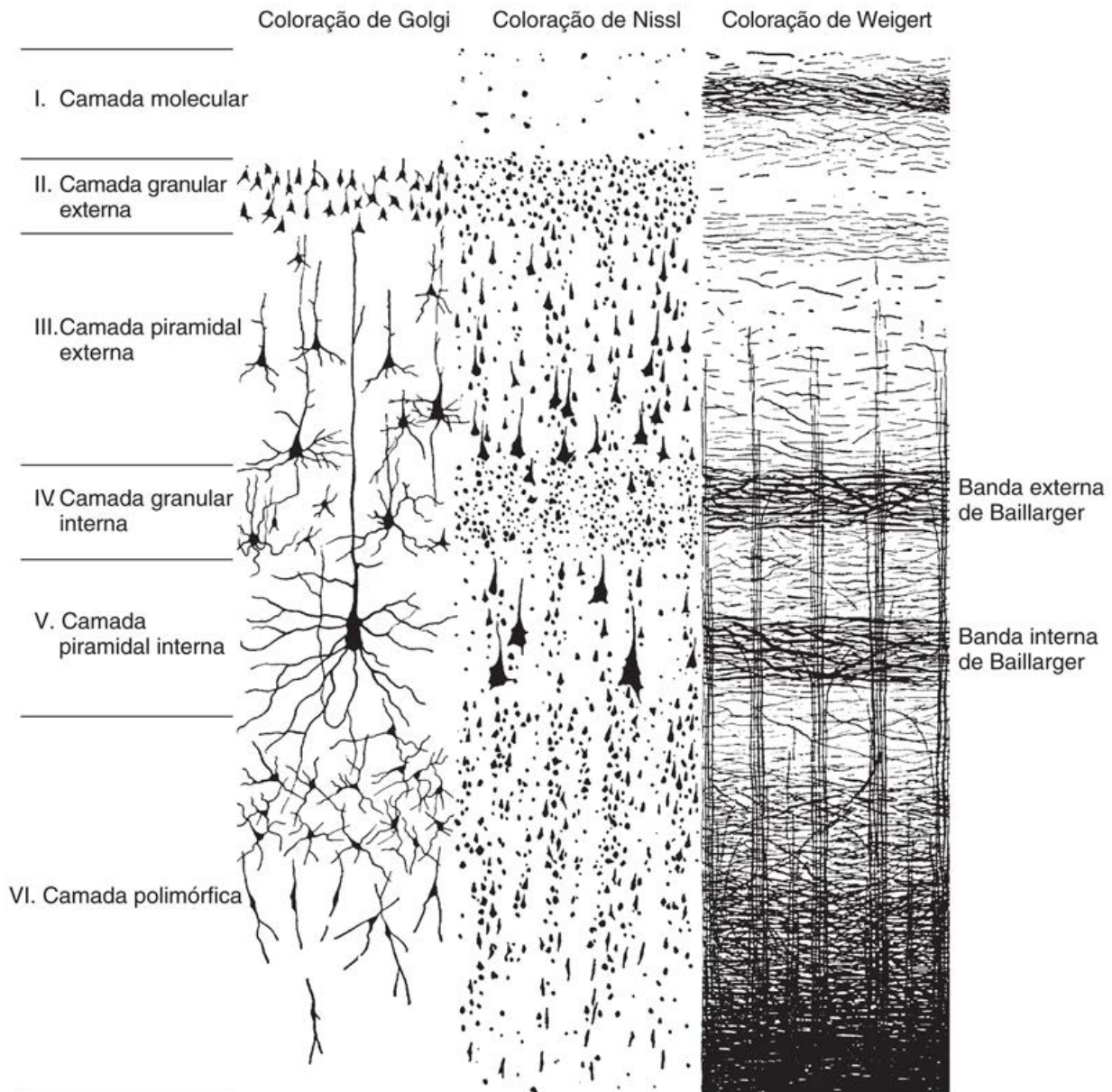


FIG. 10.2 Área do Neocórtex Corado por Três Métodos Diferentes. A coloração de Nissl (centro) mostra os corpos celulares de todos os neurônios e revela como os diferentes tipos estão distribuídos entre as seis camadas. A coloração de Golgi (esquerda) mostra apenas uma amostra da população neuronal, mas revela detalhes de seus dendritos. A coloração de Weigert para mielina (direita) demonstra feixes de axônios orientados verticalmente entrando e saindo do córtex e fibras com um trajeto horizontal que interconectam os neurônios dentro de uma camada. (Extraída de Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren prinzipien Dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: JA Barth; 1909.)

O Neocórtex

Tipos de Células Neurais no Neocórtex

Foram descritos alguns tipos diferentes de células neuronais no neocórtex (Fig. 10.2). As células piramidais são o tipo celular mais abundante, responsável por aproximadamente 75% dos neurônios neocorticais. As células estreladas e vários outros tipos de neurônios não piramidais compõem o resto. As células piramidais têm um grande corpo celular triangular, um longo dendrito apical direcionado à superfície cortical e vários dendritos basais. O axônio desta célula emerge do corpo opostamente ao dendrito apical, e aqueles das células piramidais maiores projetam-se para a substância branca subcortical. O axônio pode dar ramos colaterais ao descer pelo córtex. O neurotransmissor das células piramidais é um aminoácido excitatório (glutamato ou aspartato). As células estreladas, muitas vezes chamadas células granulares, são interneurônios com conexões locais. Elas têm um corpo pequeno e numerosos dendritos ramificados, embora muitas tenham um dendrito apical e, portanto, sua aparência é a de pequenas células piramidais. Algumas são interneurônios excitatórios; essas células são abundantes na camada IV do córtex (descrita na próxima seção). Seus axônios permanecem na mesma região cortical, e muitos sobem para as camadas corticais superiores. Algumas células estreladas são interneurônios inibitórios cujo neurotransmissor é o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Citoarquitetura das Camadas Corticais

Cada uma das seis camadas do neocórtex tem uma composição celular característica (Fig. 10.2). A camada I (camada molecular) tem poucos corpos celulares neuronais e contém principalmente terminações axonais que fazem sinapse em dendritos apicais. A camada II (camada granular externa) contém principalmente células estreladas. A camada III (camada piramidal externa) consiste principalmente em pequenas células piramidais. A camada IV (camada granular interna) contém principalmente células estreladas e uma densa matriz de axônios. A camada V (camada piramidal interna) é dominada por grandes células piramidais, a principal fonte de eferentes corticais para a maioria das regiões subcorticais. A camada VI (camada multiforme) contém células piramidais, fusiformes e de outros tipos.

Fibras Aferentes e Eferentes Corticais

A maior parte da aferência de outras regiões do sistema nervoso central (SNC) ao córtex é retransmitida por neurônios no tálamo, como já foi descrito em capítulos anteriores para as vias sensoriais e motoras. As projeções do tálamo para o córtex são um componente significativo da organização cortical observada claramente no padrão de camadas. As fibras talamocorticais dos núcleos talâmicos que têm projeções corticais específicas (mapeadas topograficamente) terminam principalmente na camada IV, mas também nas camadas III e VI. Os neurônios em outros núcleos talâmicos (particularmente os que retransmitem aferência da formação reticular do tronco encefálico) projetam-se difusamente e terminam nas camadas I e VI para modular globalmente a atividade cortical, talvez juntamente com alterações de estado (sono ou vigília).

Além das aferências subcorticais, cada região do córtex recebe aferência de outras regiões corticais. Existem alguns grandes feixes de fibras que conectam regiões corticais distantes como também fibras comissurais que conectam entre si regiões correspondentes em cada hemisfério (essas projeções terminam nas camadas I e VI); mas, em termos relativos, a maior fonte de sinapses em uma região cortical é local, sendo proveniente da própria região ou das vizinhanças.

Os axônios eferentes corticais originam-se das células piramidais. As células piramidais menores das camadas II e III projetam-se diretamente para as áreas corticais adjacentes e para as regiões contralaterais por meio do corpo caloso. As células piramidais maiores da camada V projetam-se através de muitas vias para alvos sinápticos na medula espinal, no tronco encefálico, no estriado e no tálamo. As células piramidais da camada VI formam projeções corticotálâmicas, que têm como destino os mesmos núcleos talâmicos que são sua aferência, criando, assim, circuitos de interconexões talamocorticais e corticotálâmicas. Além disso, as conexões intratálâmicas servem para associar atividade em diferentes regiões corticais.

Os padrões específicos de aferência a partir do tálamo têm outra influência sobre a organização cortical. Como foi discutido em relação aos sistemas sensorial e motor, o mapeamento topográfico da aferência cortical define uma organização colunar. Uma coluna é uma região estreita, orientada verticalmente (da substância branca para a superfície cortical), na qual os neurônios têm atividade correlacionada por causa da aferência compartilhada do tálamo. Dentro de uma coluna, existe uma grande riqueza de interconexões verticais e menos interconexões laterais (com células em colunas vizinhas), o que sugere que as colunas possam ser a unidade funcional do córtex. Apesar de sua relativa escassez, entretanto, as interconexões laterais podem exercer ações poderosas, como é mostrado na interconexão inibitória entre regiões no córtex motor (Fig. 9.16). É interessante observar que a organização colunar pode ser grandemente influenciada por interações funcionais, bem como pela herança genética (Seção “Plasticidade Neural”).

Variações Regionais na Estrutura Neocortical

A arquitetura do neocórtex varia regionalmente, o que presumivelmente reflete a especialização funcional das áreas corticais. Os diferentes aspectos dessa variação embasam os vários métodos para subdividir o córtex em áreas distintas. O método mais amplamente usado é a citoarquitetura, no qual se usam variações de densidade e estrutura celulares; entretanto, também se usa a mieloarquitetura (variações na densidade e no tamanho dos axônios) e a quimioarquitetura (expressão de marcadores moleculares). Embora tenham sido desenvolvidos vários mapas citoarquitetônicos do córtex, o de Korbinian Brodmann é o mais comumente usado. Nesse mapa, o córtex é dividido em 52 áreas distintas (Fig. 10.3), numeradas na ordem em que Brodmann as estudou. As áreas comumente citadas são Áreas Brodmann 3, 1 e 2 (córtex somatossensorial primário, localizado no giro pós-central); área 4 (córtex motor primário, localizado no giro pré-central); área 6 (córtex pré-motor e motor suplementar); áreas 41 e 42 (córtex auditivo primário no giro temporal superior); e área 17 (córtex visual primário, em sua maior parte na superfície medial do lobo occipital). Os estudos subsequentes confirmaram que as áreas de Brodmann são distintas com referência à sua citoarquitetura, interconexões e funções, porém trabalhos mais recentes têm mostrado que existe certa plasticidade no tamanho das áreas e em sua organização interna (seção “Plasticidade Neural”).

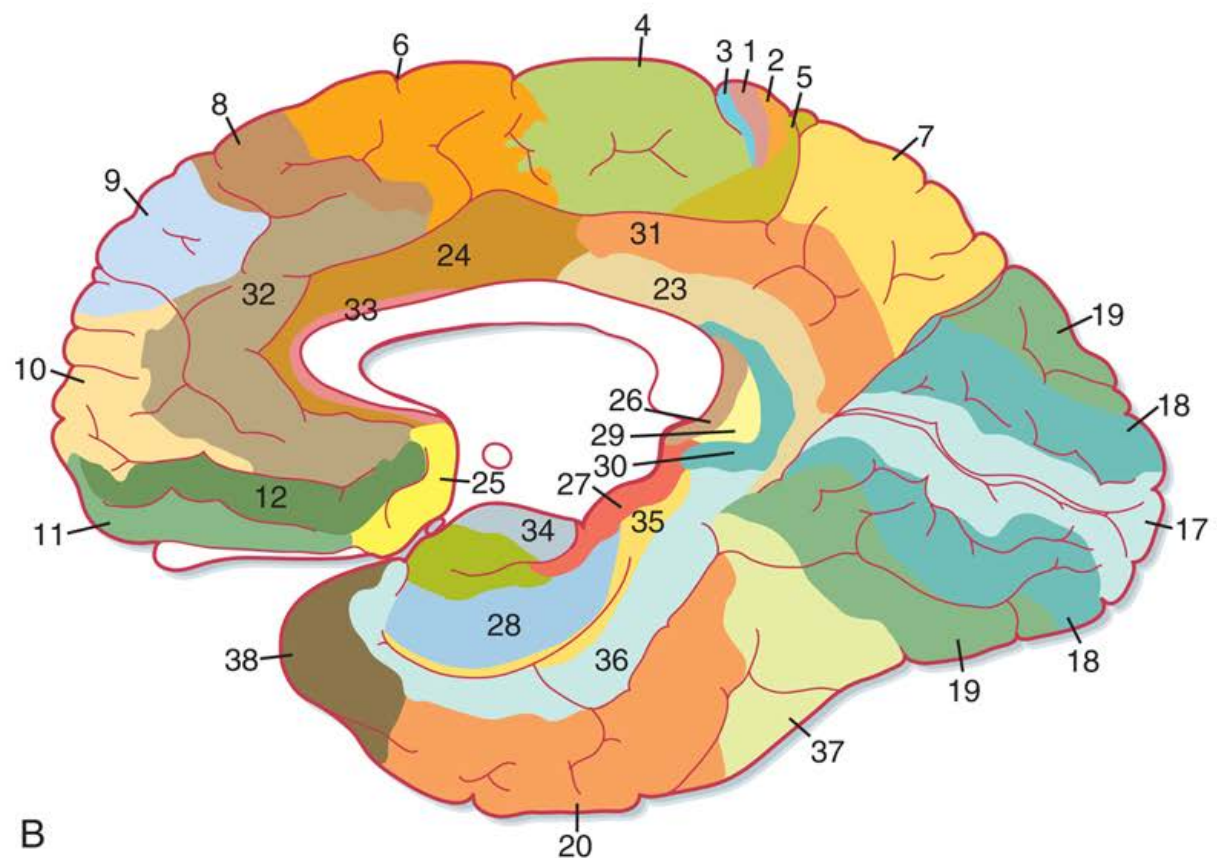
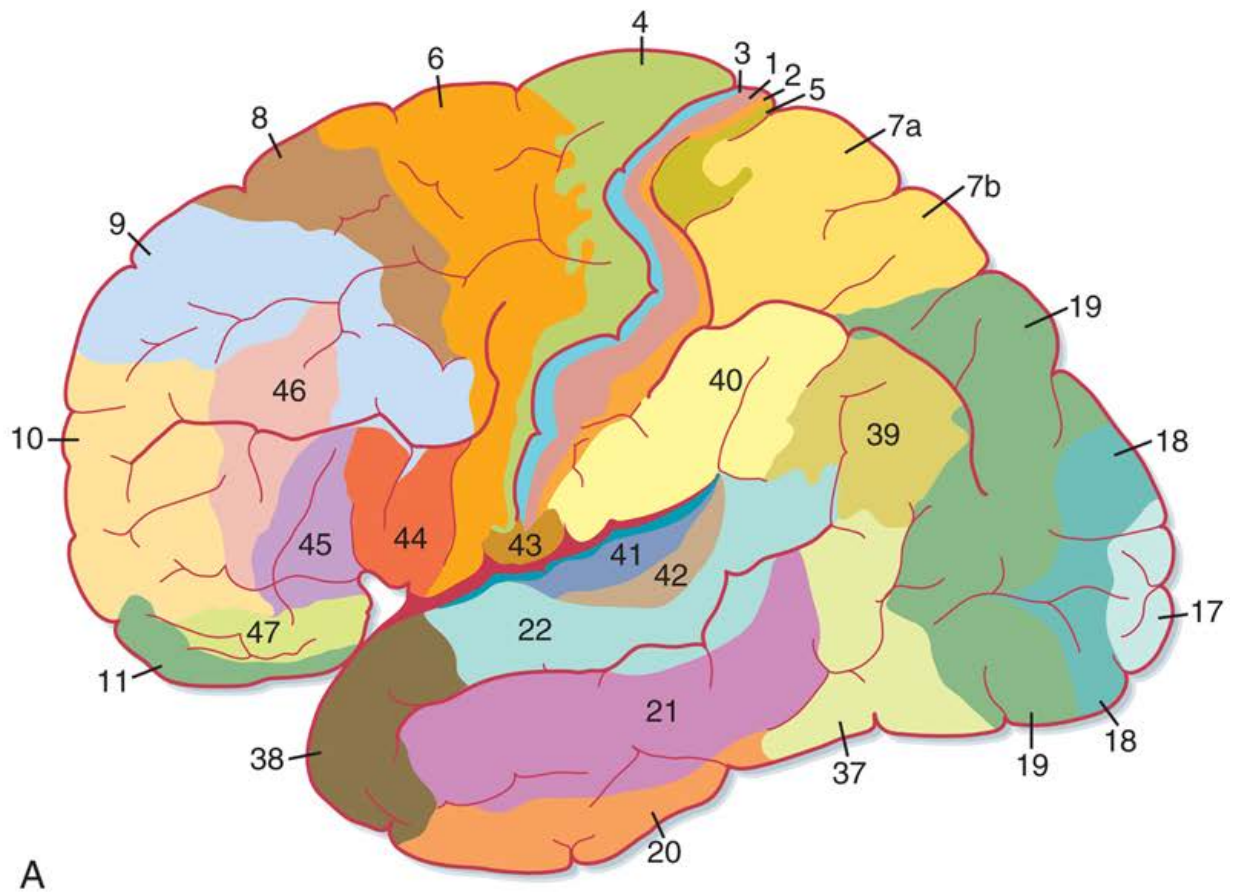


FIG. 10.3 Áreas de Brodmann no córtex cerebral humano. (Redesenhada de Crosby EC, et al. *Correlative Anatomy of the Nervous System*. New York; Macmillan; 1962.)

Embora os mapas citoarquitetônicos, como o de Brodmann, deem a impressão de limites bem definidos entre áreas contíguas, a variação entre muitas das áreas corticais de fato é um tanto sutil e, em vez de compartilharem uma fronteira bem definida, a maioria das regiões vizinhas pode fazer uma transição gradual de uma para outra. Todavia, algumas áreas

têm características corticais bem distintas, particularmente os córtices sensitivo e motor. Por exemplo, as áreas motora primária e pré-motora são denominadas córtex agranular porque nenhuma camada IV clara está presente ali. Além disso, entre as áreas motoras, o córtex motor primário distingue-se pela presença de grandes células piramidais na camada V, as maiores das quais são chamadas de células de Be[®]. Essas células enormes têm axônios que contribuem para os tratos corticospinais e cujo corpo tem o tamanho (diâmetro > 150 µm) necessário para a manutenção metabólica de tanto axoplasma. Note que, apesar de ser o critério histológico para identificar o córtex motor primário, os axônios das células de Be[®] respondem por menos de 5% de todas as fibras corticospinais.

Diferentemente das áreas motoras, os córtices sensitivos primários (p. ex., somatossensorial, auditivo e visual) tipicamente têm uma camada IV (camada granular interna) muito proeminente, dominada por células estreladas (Fig. 10.2), e, portanto, são classificados como córtices granulares. Na verdade, o córtex visual primário também é conhecido como córtex estriado por causa de uma camada horizontal particularmente proeminente de axônios mielinizados na camada IV, que é conhecida como estria occipital (de Gennari). Em certo sentido, os termos granular e agranular são imprecisos porque todas as áreas corticais têm porcentagens semelhantes de células piramidais (≈ 75%) e não piramidais (25%). Todavia, a ideia-chave é a de que o agrupamento dos tipos celulares em camadas varia dramaticamente entre as áreas motoras frontais, onde os neurônios não piramidais não formam uma camada granular interna distinta, e os córtices sensitivos primários, onde tais neurônios formam tal camada.

Arquicórtex e Paleocórtex

Cerca de 10% do córtex humano é arquicórtex e paleocórtex. O arquicórtex tem uma estrutura em três camadas; o paleocórtex tem quatro a cinco camadas. O paleocórtex localiza-se no limite entre o arquicórtex e o neocórtex.

Nos humanos, a formação hipocampal faz parte do arquicórtex. Está dobrada no interior do lobo temporal e pode ser vista somente quando o cérebro é dissecado. O córtex hipocampal tem três camadas: molecular, de células piramidais e polimórfica. Estas assemelham-se às camadas I, V e VI do neocórtex. A substância branca que cobre o hipocampo é chamada álveo do hipocampo, o qual contém fibras hipocâmpais aferentes e eferentes. Os axônios eferentes coalescem e formam o fórnice (Fig. 10.4).

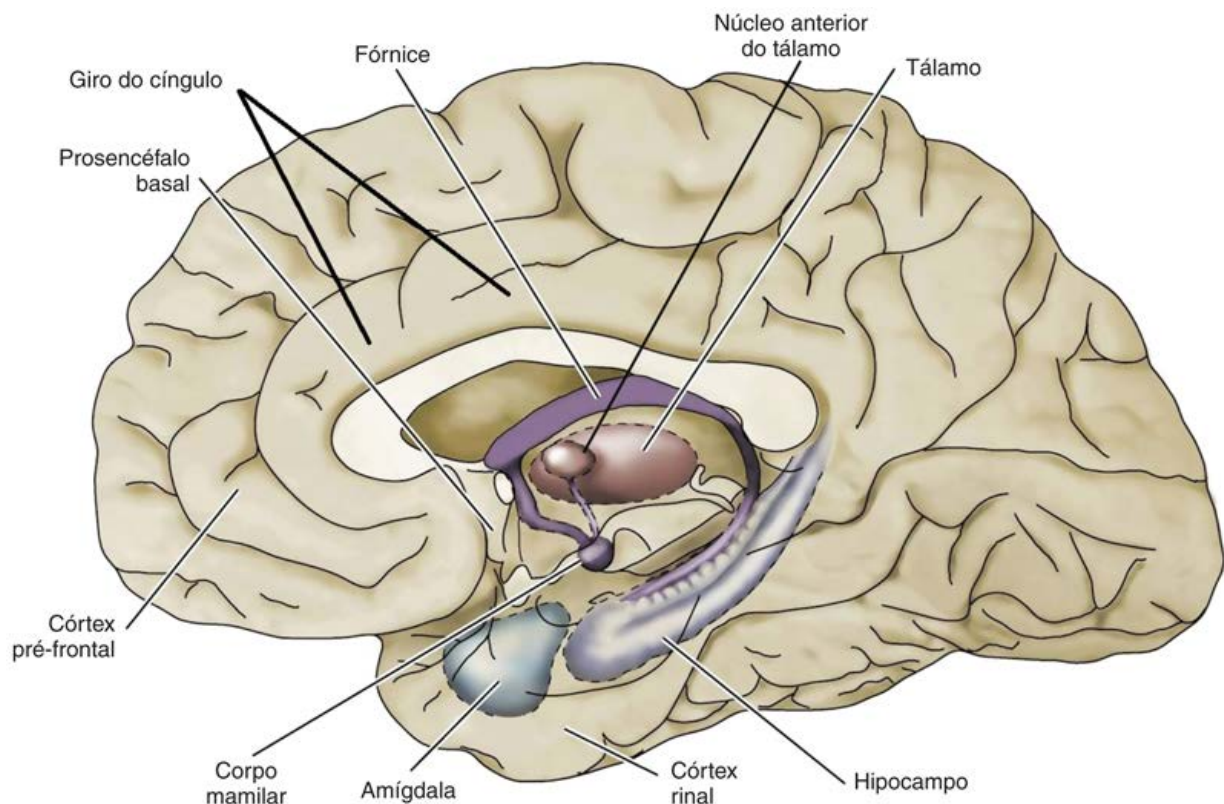


FIG. 10.4 O hipocampo e a amígdala estão localizados na face medial do lobo temporal. O fórnice, principal via de saída do hipocampo, projeta-se para o corpo mamilar, que, por sua vez, conecta-se ao núcleo anterior do tálamo por meio do trato mamilotalâmico. Também estão ilustrados o giro do cíngulo, a área basal do prosencéfalo (núcleos septais, núcleo do leito da estria terminal, núcleo acumbens) e o córtex pré-frontal. (Extraída de Purves D. Sleep and wakefulness. In: Purves D, et al. [eds.]. Neuroscience. 3^ª ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2004.)

Funções dos Lobos do Córtex Cerebral

Não existe uma correspondência exata entre as dobras (lobos e giros) do córtex cerebral e sua função; todavia, existe alguma correspondência entre os lobos individuais dos hemisférios cerebrais e sua função geral, o que ajuda a esclarecer a

organização cortical.

Lobo Frontal

Uma das principais funções do lobo frontal é o comportamento motor. Como foi discutido no [Capítulo 9](#), as áreas motora, pré-motora, motora do cíngulo e motora suplementar localizam-se no lobo frontal, assim como o campo ocular frontal. Essas áreas são cruciais para o planejamento e a execução do comportamento motor. A área de Broca, essencial para a geração da fala, localiza-se no giro frontal inferior do hemisfério dominante para a linguagem humana (quase sempre o hemisfério esquerdo, como será ainda explicado). Além disso, o mais anterior córtex pré-frontal tem papel importante na personalidade e no comportamento emocional.

As lesões bilaterais do córtex pré-frontal podem ser produzidas por doença ou por uma lobotomia frontal cirúrgica. Tais lesões produzem déficits de atenção, dificuldade de planejamento e de resolução de problemas, e comportamento social inadequado. O comportamento agressivo também é abrandado, e o componente motivacional-afetivo da dor é reduzido, embora permaneça a sensação de dor. As lobotomias frontais raramente são realizadas hoje porque as modernas terapias medicamentosas proporcionam uma conduta mais focal e efetiva para doença mental e a dor crônica.

Lobo Parietal

O lobo parietal contém o córtex somatossensorial ([Cap. 7](#)) e o córtex parietal de associação. O córtex parietal de associação obtém informações dos córtices somatossensorial, visual e auditivo, e está envolvido no processamento, percepção e integração de informações sensoriais. As conexões com o lobo frontal permitem que as informações somatossensoriais auxiliem na atividade motora voluntária. As informações somatossensoriais, visuais e auditivas também podem ser transferidas para os centros de linguagem, como a área de Wernicke, descrita à frente. As lesões no lobo parietal esquerdo podem resultar na síndrome de Gerstmann, que causa a incapacidade de dar nome aos dedos (próprios ou dos outros) e a perda da capacidade de realizar cálculos numéricos. O lobo parietal direito está envolvido em determinar o contexto espacial. Lesões localizadas podem resultar na síndrome de negligência, na qual o paciente parece não estar ciente do lado esquerdo do seu corpo e de pessoas, objetos e eventos à sua esquerda (quadro “Na Prática Clínica” ainda neste capítulo).

Lobo Occipital

A principal função do lobo occipital é o processamento e a percepção visuais ([Cap. 8](#)). O córtex visual primário (área 17 de Brodmann) rodeia o sulco calcarino e é flanqueado pelos córtices visuais secundário (área 18 de Brodmann) e terciário (área 19 de Brodmann). As lesões dessas áreas no giro cúneo resultam em cegueira no campo visual inferior contralateral; aquelas no giro lingual resultam em cegueira no campo visual superior contralateral. As conexões com os campos oculares frontais afetam a direção do olhar, e as projeções para o mesencéfalo auxiliam no controle dos movimentos oculares convergentes, da constrição pupilar da acomodação, todos os quais ocorrem quando os olhos se ajustam para a visão de perto.



Na clínica

Duas áreas importantes para o planejamento e a execução de tarefas motoras são o córtex parietal e o córtex frontal, o primeiro porque integra as informações sensoriais necessárias para definir o contexto de uma tarefa ([Cap. 7](#)) e o segundo porque tem neurônios que dirigem todos os componentes para a execução motora ([Cap. 9](#)). Os chamados “neurônios em espelho” foram encontrados nos córtices parietal inferior e frontal inferior de macacos. Essas células respondem durante a realização de uma tarefa motora específica e também durante a observação da mesma tarefa realizada por outro animal. Como essas células em espelho parecem codificar tarefas muito específicas e particulares e responder a elas, especula-se que possam ser subjacentes a funções como compreender as intenções de outros e empatia, bem como à capacidade de aprender tarefas pela observação. Nos humanos, a atividade no EEG compatível com o comportamento de tais neurônios em espelho localiza-se nos lobos frontal inferior e parietal superior. O autismo, que envolve uma incapacidade de “ler” as intenções e emoções dos outros, está ligado a uma falta de neurônios em espelho, segundo evidências de EEG.

Lobo Temporal

O lobo temporal tem muitas funções diferentes, tais como o processamento e a percepção de sons e informações vestibulares, e o processamento visual de ordem superior ([Cap. 8](#)). Por exemplo, o córtex infratemporal, em sua superfície inferior, está envolvido no reconhecimento de faces. Além disso, a alça de Meyer, que forma parte da via óptica, atravessa o lobo temporal. Como consequência, as lesões do lobo temporal podem prejudicar a visão na parte superior do campo visual. De modo semelhante, uma parte da área de Wernicke, essencial para a compreensão da linguagem, situa-se na região posterior do lobo temporal.

O sistema límbico domina o lobo temporal medial ([Fig. 10.4](#)) e participa do comportamento emocional, da aprendizagem e da memória (seção “Aprendizagem e Memória”). O sistema límbico ajuda a controlar o comportamento emocional, em parte pela influência que exerce sobre o hipotálamo via circuito de Papez. Esse circuito projeta-se do giro do cíngulo para o córtex entorrinal e o hipocampo, e dali, via fórnice, para os corpos mamilares no hipotálamo. O trato mamilolâmbico,

então, conecta o hipotálamo aos núcleos talâmicos anteriores, que se projetam de volta ao giro do cíngulo (Fig. 10.4). Além disso, o hipocampo e a amígdala conectam-se ao córtex pré-frontal, ao prosencéfalo basal e ao córtex do cíngulo anterior.

As lesões bilaterais do lobo temporal podem produzir a síndrome de Klüver-Bucy, que se caracteriza pela perda da capacidade de reconhecer o significado de objetos por elementos sugestivos visuais (agnosia visual); pela tendência em examinar todos os objetos, mesmo os perigosos, colocando-os na boca; pela atenção a estímulos irrelevantes; pela hipersexualidade; pela alteração dos hábitos alimentares; e pela diminuição da emocionalidade. Embora essa síndrome fosse originalmente detectada depois de grandes lesões da maior parte ou de todo o lobo temporal, os estudos mais recentes destacaram o papel da amígdala. A amígdala condiciona a associação de medo a estímulos dolorosos e pode desencadear, por meio de conexões com o córtex frontal medial e o giro do cíngulo anterior, respostas emocionais ou evasivas quando esses estímulos recorrem. Além disso, a amígdala projeta-se para o núcleo acumbens, uma região dos núcleos da base chamada de “centro de recompensa”. O núcleo acumbens sinaliza eventos prazerosos em resposta à aferência dopaminérgica da área tegmental ventral do tronco encefálico e também é o local mais comum das placas e emaranhados associados à doença de Alzheimer.



Na clínica

As funções dos diferentes lobos do córtex cerebral foram definidas de acordo com os efeitos das lesões produzidas por doença ou por intervenções cirúrgicas para tratar doença nos humanos e por experimentos em animais. Em outra abordagem, as manifestações físicas de crises epiléticas foram correlacionadas com as localizações que dão origem às crises (focos de crises epiléticas). Por exemplo, os focos de crises epiléticas no córtex motor causam movimentos contralaterais; os movimentos exatos relacionam-se com a localização somatotópica do foco da crise. As crises que se originam no córtex somatossensorial causam uma aura epilética, na qual se percebe uma sensação tátil. De modo semelhante, crises que se iniciam no córtex visual causam uma aura visual (cintilações, cores), as do córtex auditivo causam uma aura auditiva (zumbido, sons de campainha) e as do córtex vestibular causam uma sensação de girar. O comportamento complexo resulta de crises que se originam em áreas de associação do lobo temporal; além disso, uma aura com odor desagradável pode ser percebida se o córtex olfatório estiver envolvido (crise uncínada).

A Atividade Elétrica do Córtex

Um eletroencefalograma (EEG) é um registro da atividade elétrica neuronal do córtex cerebral feito por eletrodos colocados no crânio. As ondas do EEG normalmente refletem correntes extracelulares somadas que resultam da geração de potenciais sinápticos nas células piramidais e, desse modo, são um tipo de potencial de campo. Como as correntes geradas por uma única célula são pequenas demais para detecção como eventos distintos por um eletrodo no crânio (para registrar a atividade de um único neurônio, é preciso colocar um microeletrodo a poucas micra de um neurônio), as ondas do EEG refletem a atividade combinada de muitas células piramidais. Além disso, para a atividade de um grupo de neurônios gerar um evento detectável no EEG, precisam ser orientados de modo que suas correntes individuais possam se somar e produzir um campo detectável. O arranjo dos neurônios piramidais com seus dendritos apicais alinhados em paralelo para formar uma lâmina dipolo é particularmente favorável para gerar grandes potenciais de campo. Um polo dessa lâmina é orientado para a superfície cortical; e o outro, para a substância branca subcortical. Desse modo, as correntes geradas por diferentes células piramidais corticais têm a mesma orientação e, portanto, podem se somar para produzir um potencial de campo detectável. A necessidade de soma também explica por que sinais de EEG refletem potenciais primariamente sinápticos, e não potenciais de ação; os eventos elétricos precisam se sobrepor no tempo a fim de se somar, e os potenciais sinápticos têm durações muito mais longas do que os potenciais de ação.

O sinal de uma onda do EEG pode ser positivo ou negativo, mas sua direção em si não indica se as células piramidais estão sendo excitadas ou inibidas. Por exemplo, um potencial de EEG negativo pode ser gerado na superfície do crânio (ou córtex) por excitação de dendritos apicais ou por inibição perto dos corpos celulares. Inversamente, uma onda de EEG positiva pode ser produzida por inibição de dendritos apicais ou por excitação perto dos corpos celulares.

Um traçado normal de EEG consiste em ondas de várias frequências. As frequências dominantes dependem de vários fatores, inclusive do estado de vigília, da idade do sujeito, da localização dos eletrodos de registro, e da ausência ou presença de medicamentos ou doença. Quando um adulto normal acordado fica relaxado com os olhos fechados, as frequências do EEG registradas nos lobos parietal e occipital são de aproximadamente 8 a 12 Hz, o ritmo alfa. Pedindo-se ao sujeito para que abra os olhos, a onda torna-se menos sincronizada, e a frequência dominante aumenta para 13 a 30 Hz, o que é chamado de ritmo beta. Os ritmos delta (0,5 a 2 Hz) e teta (3 a 7 Hz) são observados durante o sono (discussão adiante; Fig. 10.5). De igual modo, existem ondas breves do EEG e, por causa de sua forma, algumas vezes são denominadas pontas, mas isso não implica que se associem a potenciais de ação.

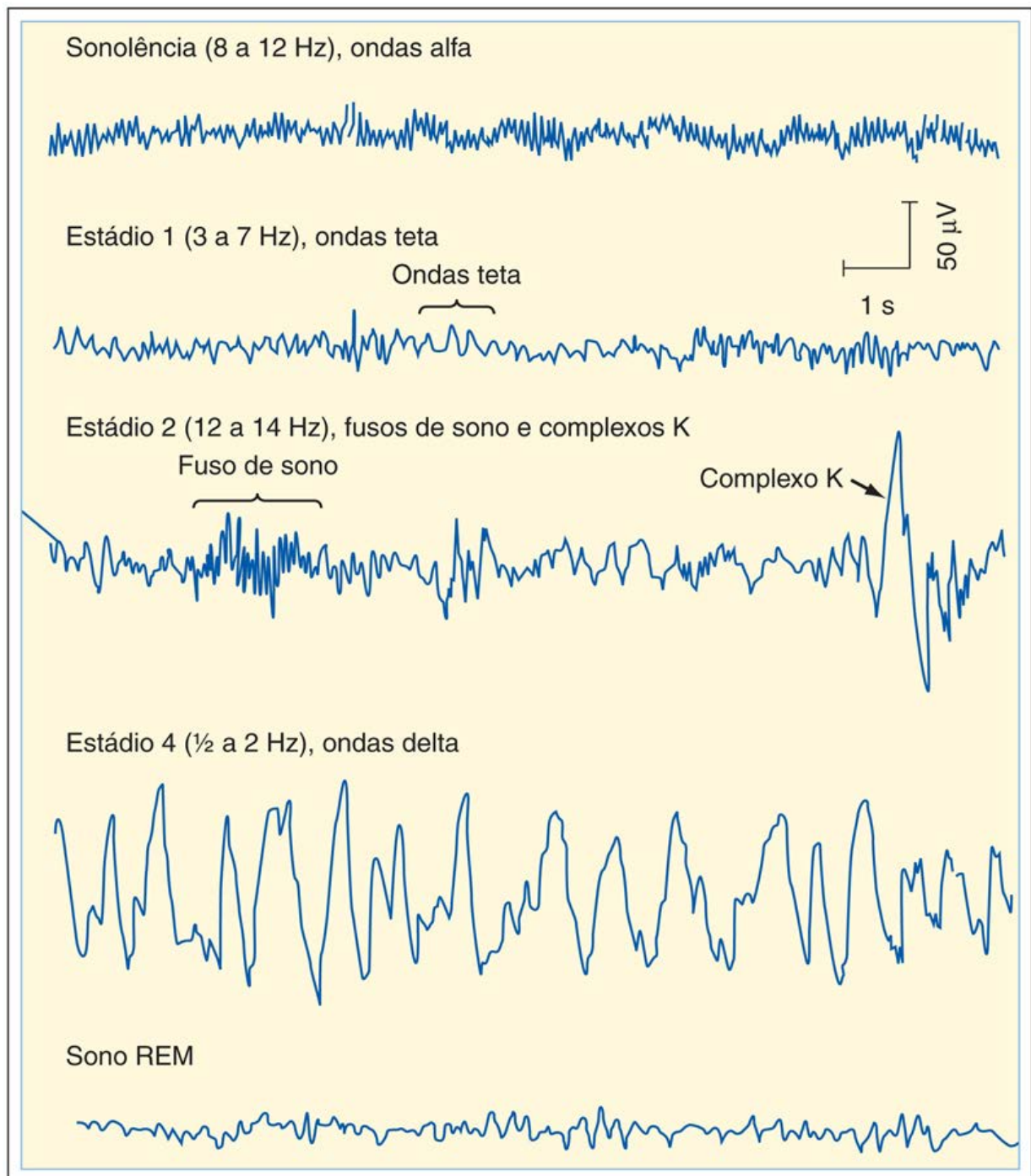


FIG. 10.5 Traçados eletroencefalográficos durante a sonolência; estádios 1, 2 e 4 do sono de ondas lentas (não movimento ocular rápido [não REM]) e sono REM. (Modificada de Shepherd GM. Neurobiology. London: Oxford University Press; 1983.)

Potenciais Evocados

Uma alteração do EEG que pode ser desencadeada por um estímulo é chamada de potencial evocado cortical. Um potencial evocado cortical é mais bem registrado sobre a parte do crânio localizada em cima da área cortical ativada. Por exemplo, um estímulo visual resulta em um potencial evocado que pode ser mais bem registrado sobre o osso occipital, enquanto um potencial evocado somatossensorial é registrado mais efetivamente perto da junção dos ossos frontal e parietal. Os potenciais evocados refletem a atividade em grande número de neurônios corticais. Também podem refletir a atividade em estruturas subcorticais.

Os potenciais evocados são pequenos, em comparação com o tamanho das ondas do EEG. No entanto, seu aspecto pode ser melhorado por um processo chamado média de sinais. Nesse processo, a estimulação é repetida e se calcula eletronicamente a média dos EEGs registrados durante cada tentativa. Com cada repetição do estímulo, o potencial evocado ocorre em um tempo fixo depois do estímulo. Quando se faz a média dos registros, os componentes do EEG que têm uma associação temporal aleatória com o estímulo se cancelam, enquanto os potenciais evocados se somam.



Na clínica

Os potenciais evocados são usados clinicamente para avaliar a integridade de uma via sensorial, pelo menos até o nível da área receptora sensorial primária. Esses potenciais podem ser registrados em indivíduos comatosos, bem como em bebês de tão pouca idade que não podem ser submetidos a um exame sensorial. As partes iniciais do potencial evocado auditivo realmente refletem a atividade no tronco encefálico; portanto, esse potencial evocado pode ser usado para avaliar a função de estruturas do tronco encefálico.

Ciclo Sono-Vigília

O sono e a vigília estão entre as muitas funções do corpo que mostram periodicidade circadiana (cerca de 1 dia). As alterações típicas no EEG podem ser correlacionadas com as alterações no estado de comportamento durante o ciclo sono-vigília. A atividade de ondas beta domina em um indivíduo acordado e alerta. Diz-se que o EEG é dessincronizado; exibe atividade com baixa voltagem e alta frequência. Nos indivíduos relaxados com os olhos fechados, o EEG é dominado por ondas alfa (Fig. 10.5). Uma pessoa que adormece passa sequencialmente por quatro estádios de sono de ondas lentas (chamados estádios 1 a 4) ao longo de um período de 30 a 45 minutos (Fig. 10.5). No estágio 1, as ondas alfa são entremeadas com ondas com frequência mais baixa chamadas de ondas teta. No estágio 2, as ondas ficam ainda mais lentas, mas a atividade de ondas lentas é interrompida por fusos de sono, que são salvas de atividade a 12 a 14 Hz, e por complexos K (grandes potenciais lentos). O sono em estágio 3 associa-se a ondas delta e a fusos de sono ocasionais. O estágio 4 caracteriza-se por ondas delta sem fusos.

Durante o sono de ondas lentas, os músculos do corpo relaxam, mas a postura é ajustada intermitentemente. A frequência cardíaca e a pressão arterial diminuem, e a motilidade gastrointestinal aumenta. A facilidade com que os indivíduos podem ser acordados diminui progressivamente à medida que atravessam esses estádios do sono. À medida que os indivíduos vão acordando, atravessam os estádios do sono na ordem inversa.

Mais ou menos a cada 90 minutos, o sono de ondas lentas muda para um tipo de sono diferente, chamado de sono de movimentos oculares rápidos (REM, do inglês, rapid eye movements). No sono REM, o EEG novamente se torna dessincronizado. A baixa voltagem e a atividade rápida do sono REM assemelham-se ao que se vê no EEG de um sujeito acordado (Fig. 10.5, traçado inferior). Por causa da semelhança do EEG com o de um indivíduo acordado e da dificuldade de acordar a pessoa, esse tipo de sono é caracterizado com o termo sono paradoxal. O tônus muscular é completamente perdido, mas ocorrem contrações fásicas em alguns músculos, mais notavelmente nos músculos dos olhos. Os movimentos oculares rápidos resultantes são a base do nome para esse tipo de sono. Também ocorrem muitas alterações autônomas. A regulação da temperatura é perdida e ocorre meiose. Pode ocorrer ereção peniana durante esse tipo de sono. A frequência cardíaca, a pressão arterial e a respiração mudam intermitentemente. Ocorrem vários episódios de sono REM a cada noite. Embora seja difícil despertar uma pessoa do sono REM, é comum um despertar interno. A maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM.



Na clínica

O ciclo sono-vigília tem uma periodicidade endógena de aproximadamente 25 horas, porém normalmente se torna atrelado ao ciclo dia-noite. A fonte de periodicidade circadiana parece ser o núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Esse núcleo recebe projeções da retina, e seus neurônios parecem funcionar como um relógio biológico que se adapta ao ciclo claro-escuro. No entanto, este atrelamento pode ser interrompido quando o sujeito isola-se do ambiente ou sai de seu fuso horário geográfico (jet lag). A destruição do núcleo supraquiasmático interrompe vários ritmos biológicos, inclusive o ciclo sono-vigília.

A proporção entre sono de ondas lentas (não REM) e sono REM varia com a idade. Os recém-nascidos passam aproximadamente metade de seu tempo de sono em REM, enquanto os idosos têm pouco sono REM. Aproximadamente 20% a 25% do sono dos adultos jovens é sono REM.

O mecanismo de sono não é ainda completamente compreendido. A estimulação no tronco encefálico em uma região extensa conhecida como sistema reticular ativador causa o despertar e a atividade rápida e com baixa voltagem no EEG. Antigamente, pensava-se que o sono fosse causado por uma redução do nível de atividade no sistema reticular ativador. No entanto, dados consistentes, tais como as observações de que a anestesia do tronco encefálico inferior resulta em despertar e que a estimulação no bulbo perto do núcleo do trato solitário pode induzir sono, sugerem que o sono seja um processo ativo. Os pesquisadores têm tentado encontrar uma relação entre os mecanismos do sono e as redes do tronco encefálico nas quais são usados certos neurotransmissores específicos, tais como a serotonina, a norepinefrina e a acetilcolina; as manipulações dos níveis desses transmissores no encéfalo podem afetar o ciclo sono-vigília. No entanto, ainda não se tem uma explicação neuroquímica detalhada dos mecanismos neurais do sono.

De modo semelhante, ainda não ficou clara a finalidade do sono. No entanto, com certeza tem alto valor porque grande parte da vida é passada no sono e porque a falta de sono pode ser debilitante. Os transtornos médicos importantes do ciclo sono-vigília incluem insônia, enurese noturna, sonambulismo, apneia do sono e narcolepsia.



Na clínica

O EEG torna-se anormal em várias circunstâncias patológicas. Por exemplo, durante o coma, o EEG é dominado pela atividade delta. A morte encefálica é definida por uma onda de EEG isoelétrica, ou seja, plana mantida.

A epilepsia comumente causa anormalidades específicas do EEG e pode ser diagnosticada por elas. Existem muitos tipos de epilepsia, e exemplos dos padrões de EEG de alguns desses tipos de epilepsia são mostrados na [Figura 10.6](#). As crises epiléticas podem ser parciais ou generalizadas.

Um tipo de crise parcial origina-se no córtex motor e resulta em contrações localizadas dos músculos contralaterais. As contrações podem, então, propagar-se a outros músculos; tal propagação segue a sequência somatotópica do córtex motor ([Cap. 9](#)). Essa progressão estereotipada é chamada de marcha jacksoniana. As crises parciais complexas (que podem ocorrer na epilepsia psicomotora) originam-se nas estruturas límbicas do lobo temporal e resultam em alucinações e atividade motora semivoluntária. Durante e entre as crises focais, os registros no couro cabeludo podem revelar pontas no EEG ([Fig. 10.6C e D](#)).

As crises generalizadas envolvem áreas amplas do cérebro e perda de consciência. Os dois principais tipos são as crises de ausência (pequeno mal) e as crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal). Na epilepsia com crises de ausência, a consciência é perdida transitoriamente (tipicamente por menos de 15 segundos), e o EEG exhibe atividade de pontas e ondas ([Fig. 10.6B](#)). Nas crises do tipo tônico-clônicas generalizadas, a consciência é perdida por um período mais longo, e o indivíduo afetado pode cair se estiver em pé quando a crise se iniciar. A crise começa com um aumento generalizado do tônus muscular (fase tônica) seguido por uma série de movimentos espasmódicos (fase clônica). Pode ocorrer evacuação do intestino e esvaziamento da bexiga. O EEG mostra atividade convulsiva amplamente distribuída ([Fig. 10.6A](#)).

As pontas do EEG que ocorrem entre crises totalmente desenvolvidas são chamadas de pontas interictais. Eventos semelhantes podem ser estudados experimentalmente. Essas pontas originam-se de despolarizações abruptas de longa duração chamadas de desvios de despolarização, que desencadeiam potenciais de ação repetitivos em neurônios corticais. Esses desvios de despolarização podem refletir várias alterações nos focos epiléticos. Tais alterações incluem potenciais de ação dendríticos regenerativos mediados pelo Ca^{++} nos neurônios corticais e redução das interações inibitórias nos circuitos corticais. Os potenciais de campo elétrico e a liberação de K^+ e de aminoácidos excitatórios dos neurônios hiperativos também podem contribuir para o aumento da excitabilidade cortical.

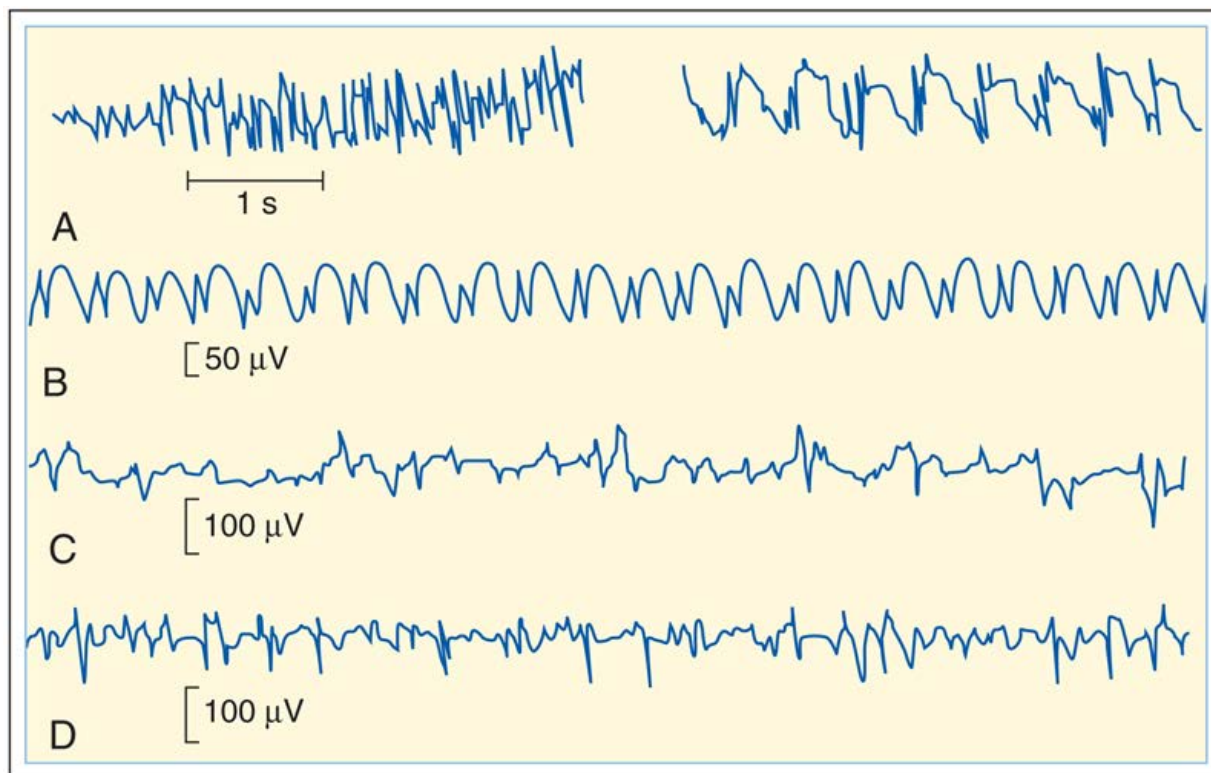


FIG. 10.6 Anormalidades Eletroencefalográficas (EEG) em Vários Tipos de Epilepsia. A, Traçados do EEG durante as fases tônica (esquerda) e clônica (direita) de uma crise tônico-clônica (grande mal). B, Componentes de pontas e ondas de uma crise de ausência (pequeno mal). C, Traçado do EEG em uma pessoa com epilepsia do lobo temporal. D, Traçado do EEG de uma crise focal. (Redesenhada de Eyzaguirre C, Fidone SJ. *Physiology of the Nervous System*. 2ª ed. St. Louis: Mosby; 1975.)

Dominância Cerebral e Linguagem

Embora a dextralidade represente uma dominância sensitivomotora do hemisfério esquerdo e a sinistralidade represente uma dominância sensitivomotora do hemisfério direito, a dominância cerebral é atribuída ao hemisfério em que a linguagem é usada para comunicação; nos humanos, o hemisfério esquerdo é o hemisfério dominante em mais de 90% das pessoas destras e canhotas. Essa dominância foi demonstrada: (1) pelos efeitos das lesões do hemisfério esquerdo que produzem déficits na função da linguagem (afasia) e (2) pela afasia transitória (incapacidade para falar ou escrever) que resulta quando um anestésico de curta ação é introduzido na artéria carótida esquerda. As lesões ou a anestesia do hemisfério não dominante geralmente não afetam substancialmente a linguagem.

Várias áreas no hemisfério esquerdo estão envolvidas na linguagem. A área de Wernicke é uma grande área na parte posterior do giro temporal superior, estendendo-se de trás do córtex auditivo ao lobo parietal. Outra área importante da linguagem, a área de Broca, está na parte posterior do giro frontal inferior, próxima da representação da face no córtex motor. A lesão da área de Wernicke resulta em afasia de recepção, na qual a pessoa tem dificuldade em compreender as linguagens falada e escrita; entretanto, a produção da fala continua fluente, embora sem sentido. Por outro lado, uma lesão na área de Broca causa afasia de expressão, na qual os indivíduos têm dificuldade em gerar fala e escrita, embora compreendam a linguagem relativamente bem.

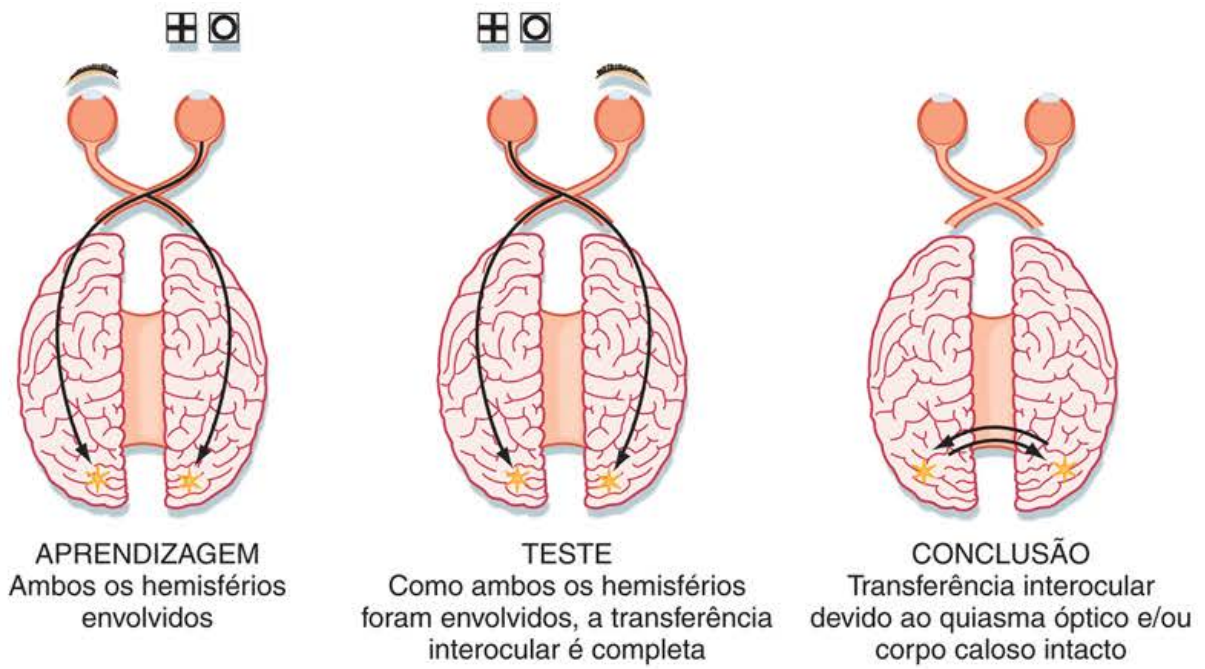
Os termos afasia sensorial e afasia motora costumam ser usados em lugar dos termos afasia de recepção e afasia de expressão, respectivamente. Os primeiros termos, contudo, são errôneos: uma pessoa com afasia de recepção pode não ter comprometimento auditivo ou visual, e uma com afasia de expressão pode ter um controle motor normal dos músculos responsáveis pela fala ou escrita. A afasia não depende de um déficit de sensibilidade ou de habilidade motora; é, na verdade, a incapacidade de decodificar informações sensoriais codificadas na linguagem em conceitos ou de codificar conceitos em linguagem. No entanto, as lesões no hemisfério dominante podem ser grandes o suficiente para resultar em formas mistas de afasia, bem como em alterações sensoriais ou paralisia de alguns dos músculos usados para expressar linguagem. Por exemplo, a segunda situação poderia ocorrer com uma lesão da porção de representação da face no córtex motor que resulte em uma incapacidade para manipular o aparato motor necessário para falar (pregas vocais, mandíbula, língua, lábios) e se manifestaria como uma fala indistinta por causa de disartria, um déficit mecânico. Um indivíduo afetado, contudo, conseguiria escrever se o córtex motor que serve ao membro superior não estivesse afetado.

Comunicação Inter-Hemisférica e o Corpo Caloso

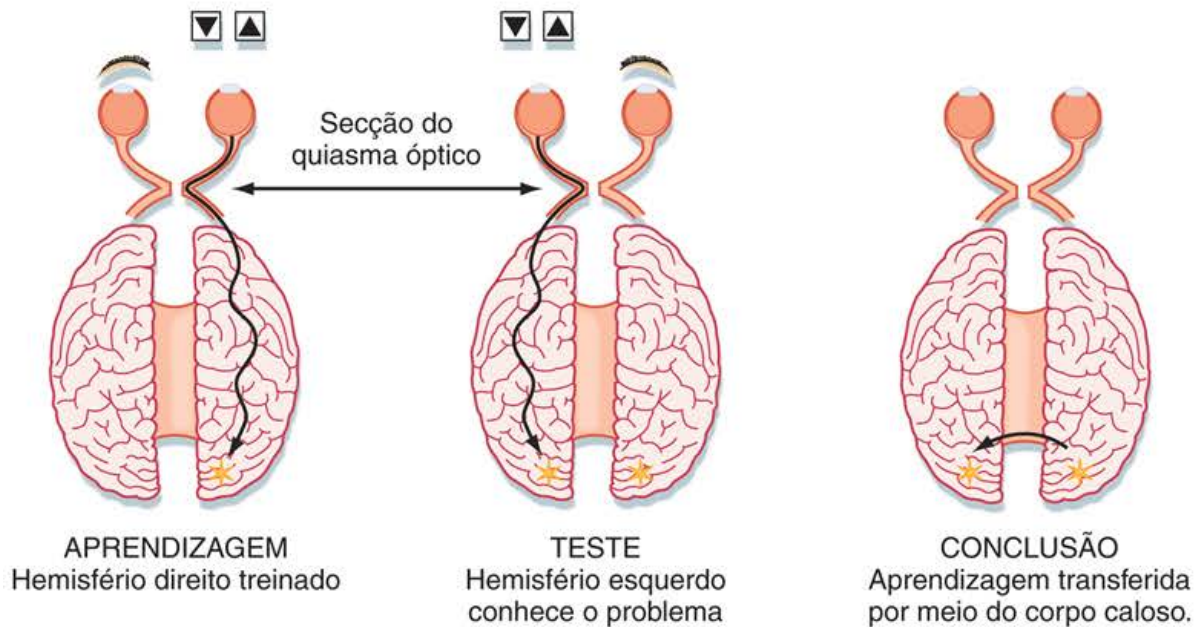
Os dois hemisférios cerebrais podem funcionar um tanto independentemente, como no controle de uma das mãos. No entanto, as informações precisam ser transferidas entre os hemisférios para coordenar a atividade nos dois lados do corpo.

A maioria destas informações é transmitida através do corpo caloso, embora algumas sejam transmitidas através de outras comissuras (a comissura anterior ou a comissura hipocampal).

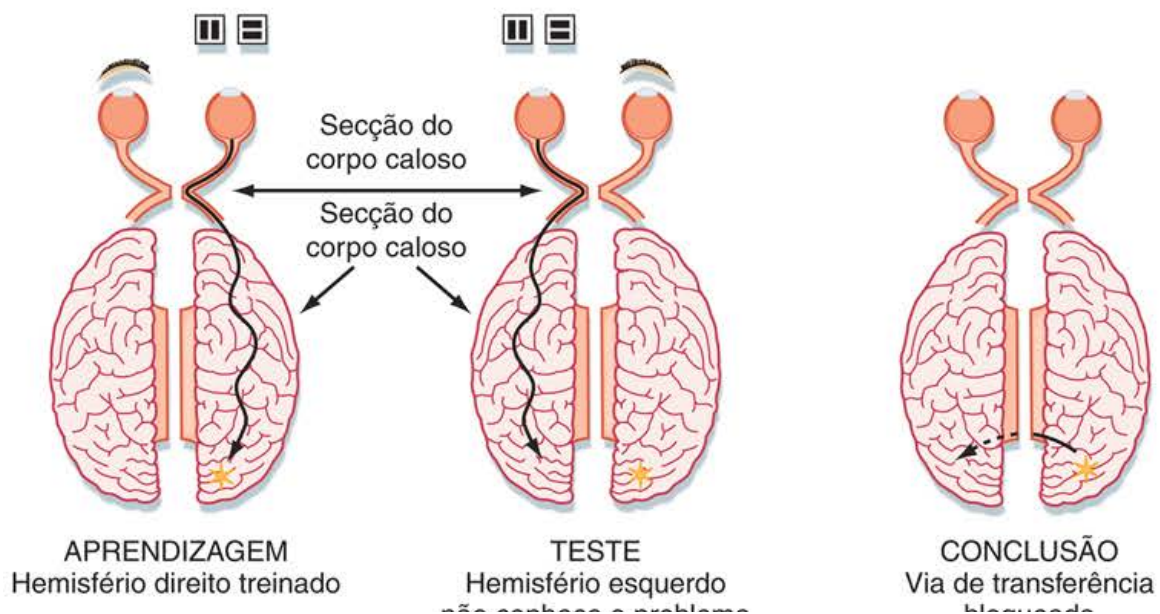
A importância do corpo caloso para a transferência inter-hemisférica de informações é ilustrada na [Figura 10.7A](#). Um animal com quiasma óptico e corpo caloso intactos e com o olho esquerdo fechado aprende uma tarefa de discriminação visual ([Fig. 10.7A](#)). As informações são transmitidas a ambos os hemisférios por conexões bilaterais feitas pelo quiasma óptico ou pelo corpo caloso, ou por ambos. Quando o animal é testado novamente com o olho esquerdo aberto e o direito fechado ([Fig. 10.7A](#), centro), a tarefa ainda é realizada porque ambos os hemisférios a aprenderam. Se o quiasma óptico for transeccionado antes que o animal seja treinado, o resultado é o mesmo ([Fig. 10.7B](#)). Presumivelmente, as informações são transferidas entre os dois hemisférios pelo corpo caloso. Esse achado pode ser confirmado cortando-se o quiasma óptico e corpo caloso antes do treinamento ([Fig. 10.7C](#)). A informação, então, não é transferida, e cada hemisfério precisa aprender a tarefa independentemente.



A



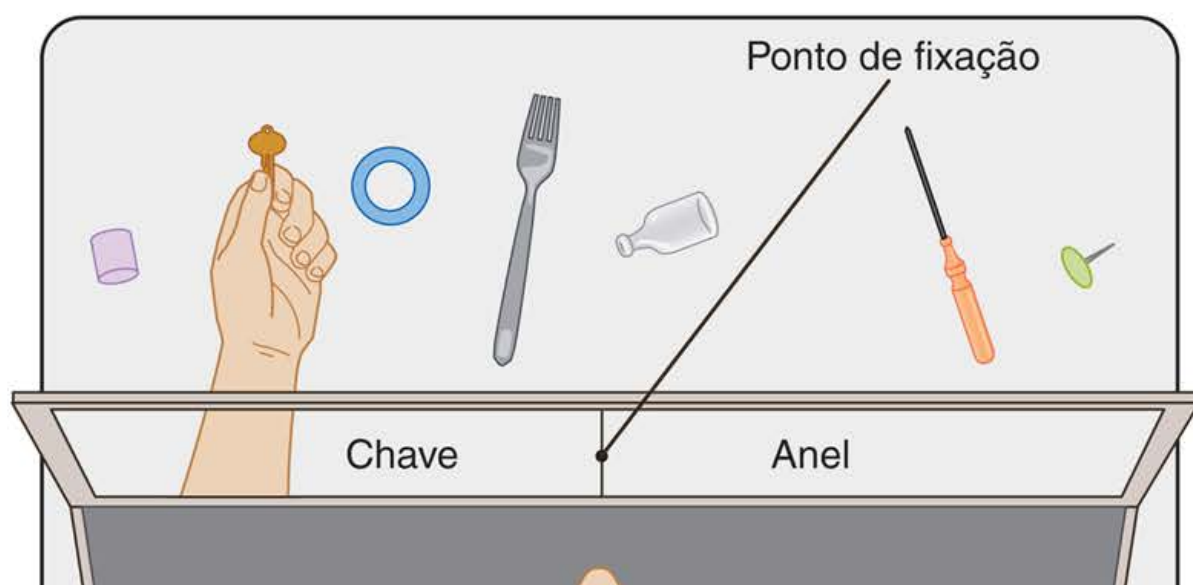
B



C

FIG. 10.7 Papel do Corpo Caloso na Transferência Inter-Hemisférica de Informações Visuais quando a Aprendizagem Envolve um Olho. A, A discriminação depende de distinguir entre uma cruz e um círculo. B, Discriminação entre triângulos orientados com o ápice para cima ou para baixo. C, Discriminação entre barras verticais e horizontais.

Um experimento semelhante foi conduzido em pacientes humanos submetidos à transecção cirúrgica do corpo caloso para prevenir a propagação inter-hemisférica de epilepsia (Fig. 10.8). O quiasma óptico permaneceu intacto, mas as informações visuais foram direcionadas para outro hemisfério com o paciente fixando a visão no ponto central da tela. Uma figura ou nome de um objeto era então rapidamente exibido a um lado do ponto de fixação para que a informação sobre a figura chegasse somente ao hemisfério contralateral. Uma abertura abaixo da tela permitia ao paciente manipular objetos que não poderiam ser vistos. Os objetos incluíam aqueles mostrados nas figuras projetadas. Indivíduos normais conseguiriam localizar o objeto correto com qualquer uma das mãos. No entanto, pacientes com o corpo caloso transeccionado poderiam localizar o objeto somente com a mão ipsilateral à imagem projetada (contralateral ao hemisfério que recebeu a informação visual). Para a mão explorar e reconhecer o objeto correto, a informação visual precisa ter acesso às áreas somatossensorial e motora do córtex. Com o corpo caloso cortado, as áreas visual e motora são interconectadas apenas no mesmo lado do cérebro.



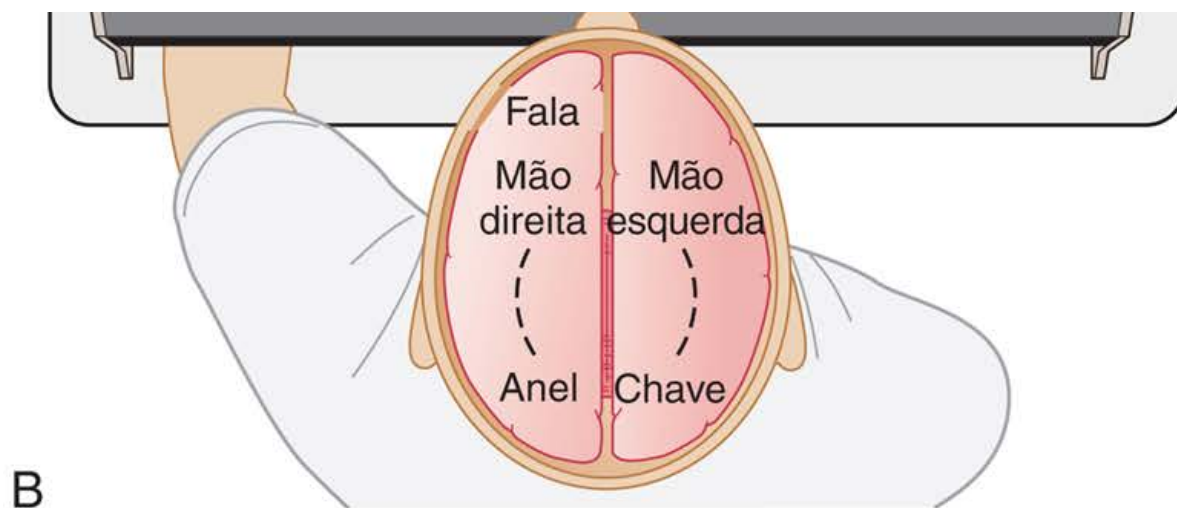


FIG. 10.8 Ilustração dos Testes em um Paciente com Corpo Caloso Transeccionado. A, O paciente fixa a visão em um ponto em uma tela de retroprojeção, e as figuras são projetadas a cada lado do ponto de fixação. A mão consegue palpar os objetos que correspondem às figuras projetadas, mas os objetos não podem ser vistos. B, Resposta por meio da mão esquerda a uma figura de uma chave no campo visual esquerdo. No entanto, a resposta verbal é que o paciente vê a figura de um anel. (Redesenhada de Sperry RW. In: Schmitt FO, Worden FG [eds.]. *The Neurosciences: Third Study Program*. Cambridge, MA: MIT Press; 1974.)

Outro teste foi pedir ao paciente para identificar verbalmente qual objeto foi visto na figura. O paciente dava uma resposta verbal correta a uma figura projetada à direita do ponto de fixação porque a informação visual chegava somente ao hemisfério esquerdo (dominante para a linguagem). No entanto, o paciente não conseguia identificar verbalmente uma figura apresentada ao hemisfério esquerdo porque a informação visual chegava somente ao hemisfério direito.

Podem-se fazer observações semelhantes em pacientes com o corpo caloso transeccionado quando se usam diferentes tipos de estímulos. Por exemplo, quando tais pacientes recebem um comando verbal para levantarem o braço direito, fazem-no sem dificuldade. Os centros de linguagem no hemisfério esquerdo enviam sinais para as áreas motoras ipsilaterais, e esses sinais produzem o movimento do membro superior direito. No entanto, esses pacientes não conseguem responder a um comando para levantarem o braço esquerdo. As áreas da linguagem no lado esquerdo não conseguem influenciar as áreas motoras à direita, a menos que o corpo caloso esteja intacto. Os estímulos somatossensoriais aplicados ao lado direito do corpo podem ser descritos pelos pacientes com um corpo caloso transeccionado, mas esses pacientes não conseguem descrever os mesmos estímulos aplicados ao lado esquerdo do corpo. A informação que chega às áreas somatossensoriais do córtex direito não consegue chegar aos centros de linguagem se o corpo caloso tiver sido cortado.

Além da linguagem, outras diferenças de capacidades funcionais dos dois hemisférios podem ser comparadas por meio da exploração do desempenho de indivíduos com o corpo caloso transeccionado. Tais pacientes resolvem quebra-cabeças tridimensionais melhor com o hemisfério direito do que com o esquerdo, o que sugere que o hemisfério direito tem funções especializadas para tarefas espaciais. Outras funções que parecem estar mais associadas ao hemisfério direito do que ao esquerdo são a expressão facial, a linguagem corporal e a entonação da fala (Fig. 10.9). Os pacientes com o corpo caloso transeccionado não possuem uma coordenação inter-hemisférica normal. Quando estão se vestindo, por exemplo, uma das mãos pode abotoar uma camisa, enquanto a outra tenta desabotoá-la. A observação desses pacientes indica que os dois hemisférios podem operar um tanto independentemente quando já não estão interconectados. No entanto, um hemisfério pode se expressar com linguagem, enquanto o outro comunica-se apenas não verbalmente.

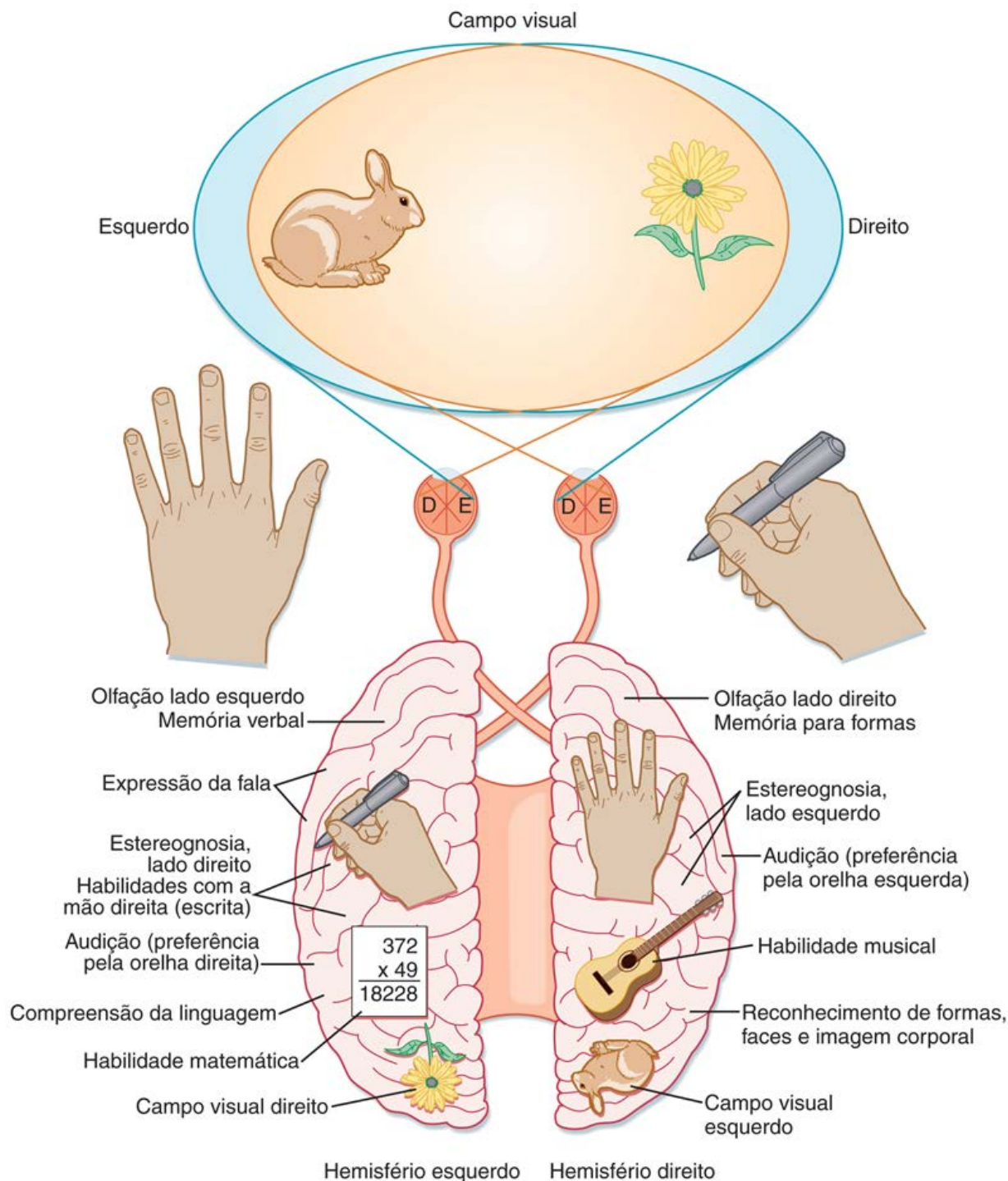


FIG. 10.9 Ilustração esquemática das especializações funcionais dos hemisférios esquerdo e direito conforme determinado em pacientes depois de secção do corpo caloso. (Modificada de Siegel A, Sapru HN. *Essential Neuroscience*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)



Na clínica

Um dos exemplos mais impressionantes das diferenças inter-hemisféricas é o fenômeno da “negligência cortical”, que é consequência de uma lesão no córtex parietal do hemisfério não dominante (geralmente o direito). Em tais casos, o paciente ignora objetos e indivíduos no campo visual esquerdo, desenha objetos incompletos à esquerda, nega a existência de seu braço e perna esquerdos, e deixa de vestir o lado esquerdo do corpo. O paciente também nega ter alguma dificuldade (anosognosia). Embora possa reagir ao toque e à estimulação dolorosa no lado esquerdo do corpo, não consegue identificar objetos colocados na mão esquerda. A lesão é adjacente ao córtex somatossensorial primário (SI), bem como ao córtex de associação visual, o que sugere que essa região tenha um papel especial na percepção da imagem corporal e do espaço extrapessoal próximo. Lesões semelhantes no lado dominante resultam apenas na perda de algumas somestésias de ordem superior, como a agrafestesia (incapacidade de identificar caracteres desenhados na palma da mão) e a estereognosia (incapacidade de identificar um objeto somente pelo tato).

Aprendizagem e Memória

A aprendizagem e a memória são funções importantes dos níveis mais altos do sistema nervoso. A aprendizagem é o mecanismo neural pelo qual o comportamento do organismo muda em decorrência da experiência. Memória é o mecanismo de armazenamento daquilo que é aprendido.

Os circuitos neurais envolvidos na memória e na aprendizagem em mamíferos são complexos e difíceis de estudar. As abordagens alternativas são os estudos em animais (especialmente nos sistemas nervosos mais simples de invertebrados), a análise das consequências funcionais de lesões, e os estudos anatômicos/fisiológicos no nível celular e de vias. Por exemplo, no molusco marinho *Aplysia*, tem sido possível isolar uma conexão entre um único neurônio sensitivo e um motoneurônio, o que mostra aspectos de acomodação (aprender a não reagir a repetições de um estímulo insignificante), sensibilização (aumento da responsividade a estímulos inócuos que vêm após a apresentação de um estímulo forte ou nocivo) e até condicionamento associativo (aprender a reagir a um evento previamente insignificante depois de ele ter sido pareado a um significativo). No caso da acomodação, a quantidade de transmissores liberados após sucessivas respostas diminui gradualmente. A mudança envolve uma alteração na corrente de Ca^{++} que desencadeia a liberação do neurotransmissor. A causa dessa mudança é a inativação dos canais de Ca^{++} pré-sinápticos por potenciais de ação repetidos. Também se pode produzir acomodação a longo prazo. Nesse caso, diminui o número de terminações sinápticas e de zonas ativas nas terminações restantes.

Potenciação a Longo Prazo

Os modelos adicionais de aprendizagem, promovidos por fenômenos sinápticos, são chamados de potenciação a longo prazo (PLP) e depressão a longo prazo (DLP). A DLP foi estudada mais extensamente no cerebelo (Cap. 9), mas também ocorre no hipocampo e em outras regiões do SNC.

A PLP foi estudada mais intensamente *in vitro* em cortes do hipocampo, mas também foi estudada no neocórtex, cerebelo e outras partes do SNC. A ativação repetitiva de uma via aferente ao hipocampo ou a ativação repetitiva de uma das conexões intrínsecas aumenta as respostas das células piramidais. O aumento das respostas (PLP) dura horas *in vitro* (e até dias a semanas *in vivo*). Os tipos de PLP diferem dependendo do sistema sináptico envolvido. O mecanismo da potenciação da eficácia sináptica parece envolver eventos pré e pós-sinápticos. Os neurotransmissores envolvidos na PLP são os aminoácidos excitatórios que atuam nos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), cujas respostas associam-se a um influxo de Ca^{++} no neurônio pós-sináptico. As vias de segundo mensageiro (tais como proteínas G, quinase II dependente de Ca^{++} /calmodulina, proteína quinase G e proteína quinase C) também estão envolvidas, e essas quinases causam fosforilação de proteínas e alterações na responsividade dos receptores de neurotransmissores. Um mensageiro retrógrado, talvez o óxido nítrico (ou o monóxido de carbono), pode ser liberado dos neurônios pós-sinápticos e atuar nas terminações pré-sinápticas de tal modo que a liberação de transmissores seja intensificada. Também são ativados durante a PLP genes de expressão imediata e/ou precoce. Por isso, também alterações na expressão gênica estão envolvidas.

Memória

Com referência aos estádios de armazenamento da memória, é útil uma distinção entre memória de curto prazo e memória de longo prazo. Eventos recentes parecem ser armazenados em memória de curto prazo por meio de atividade neural contínua porque a memória de curto prazo persiste apenas por minutos. A memória de curto prazo é usada, por exemplo, para o indivíduo lembrar-se dos números de páginas em um livro depois de consultá-los no índice. A memória de longo prazo pode ser dividida em tipo intermediário, que pode ser perdida, e tipo duradouro, que é difícil de perder. A perda de memória, ou amnésia, pode ser causada por uma perda de informação da memória em si ou pode resultar de uma interferência no mecanismo de acesso à informação. Provavelmente, a memória de longo prazo envolve alterações estruturais porque pode permanecer intacta mesmo depois de eventos que afetam a memória de curto prazo.

Os lobos temporais parecem ser particularmente importantes para a memória porque a remoção bilateral da formação hipocampal pode afetar de forma grave e permanentemente a memória recente. As memórias de curto e de longo prazos não são afetadas, mas já não se podem estabelecer novas memórias de longo prazo. Desse modo, os pacientes com tal amnésia lembram-se de eventos antes de sua cirurgia, mas não conseguem recordar-se de novos eventos, mesmo com várias exposições, e precisam ser reapresentados repetidamente a pessoas que conheceram depois da cirurgia. Essa perda de memória declarativa envolve a evocação consciente de eventos pessoais, lugares e histórico geral. Tais pacientes, contudo, ainda podem aprender algumas tarefas porque retêm a memória de procedimentos, que envolve habilidades associativas e motoras. Se tais pacientes receberem uma tarefa complexa para realizarem (p. ex., escrever em espelho), eles não apenas melhoram durante a primeira sessão de treinamento, mas também se saem melhor em dias subsequentes, apesar de negarem terem tido alguma experiência anterior com aquela tarefa. Ainda não se conhecem todas as estruturas encefálicas envolvidas na memória de procedimentos*.

Plasticidade Neural

O termo plasticidade mais comumente refere-se à capacidade do SNC de mudar sua conectividade. Tais alterações podem ocorrer em vários contextos, incluindo aprendizagem e memória (discutido anteriormente), lesões e desenvolvimento. A lesão do SNC pode induzir uma remodelação das vias neurais e, desse modo, alterar o comportamento. A plasticidade é

maior no encéfalo em desenvolvimento, mas resta certo grau de plasticidade no encéfalo adulto, o que é evidenciado pelas respostas a certas manipulações, como nas lesões do encéfalo, na privação sensorial ou até na experiência.

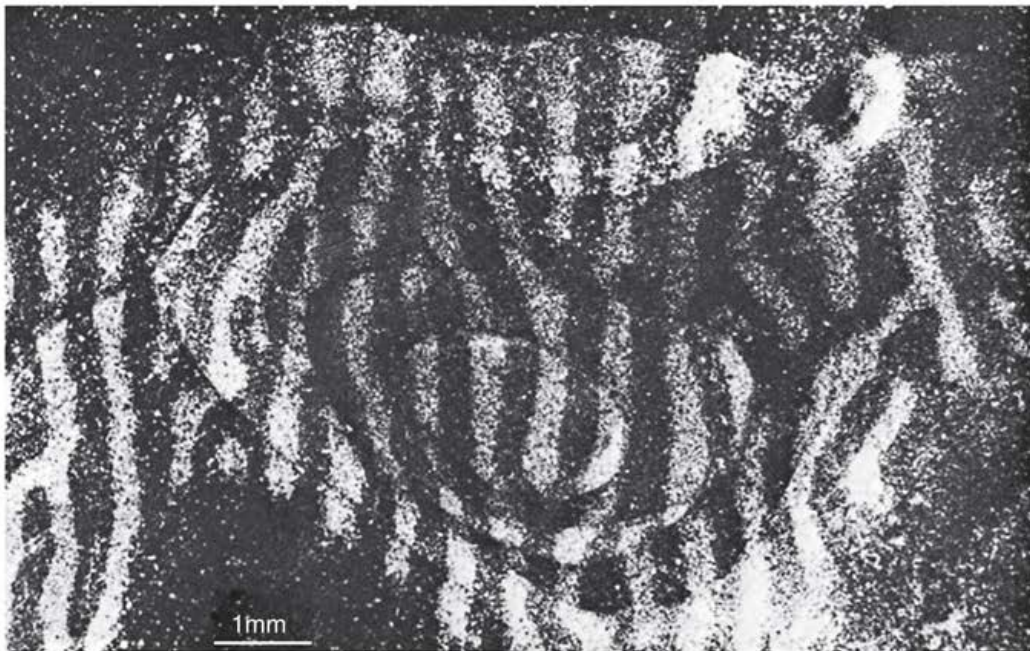


Ao nível celular

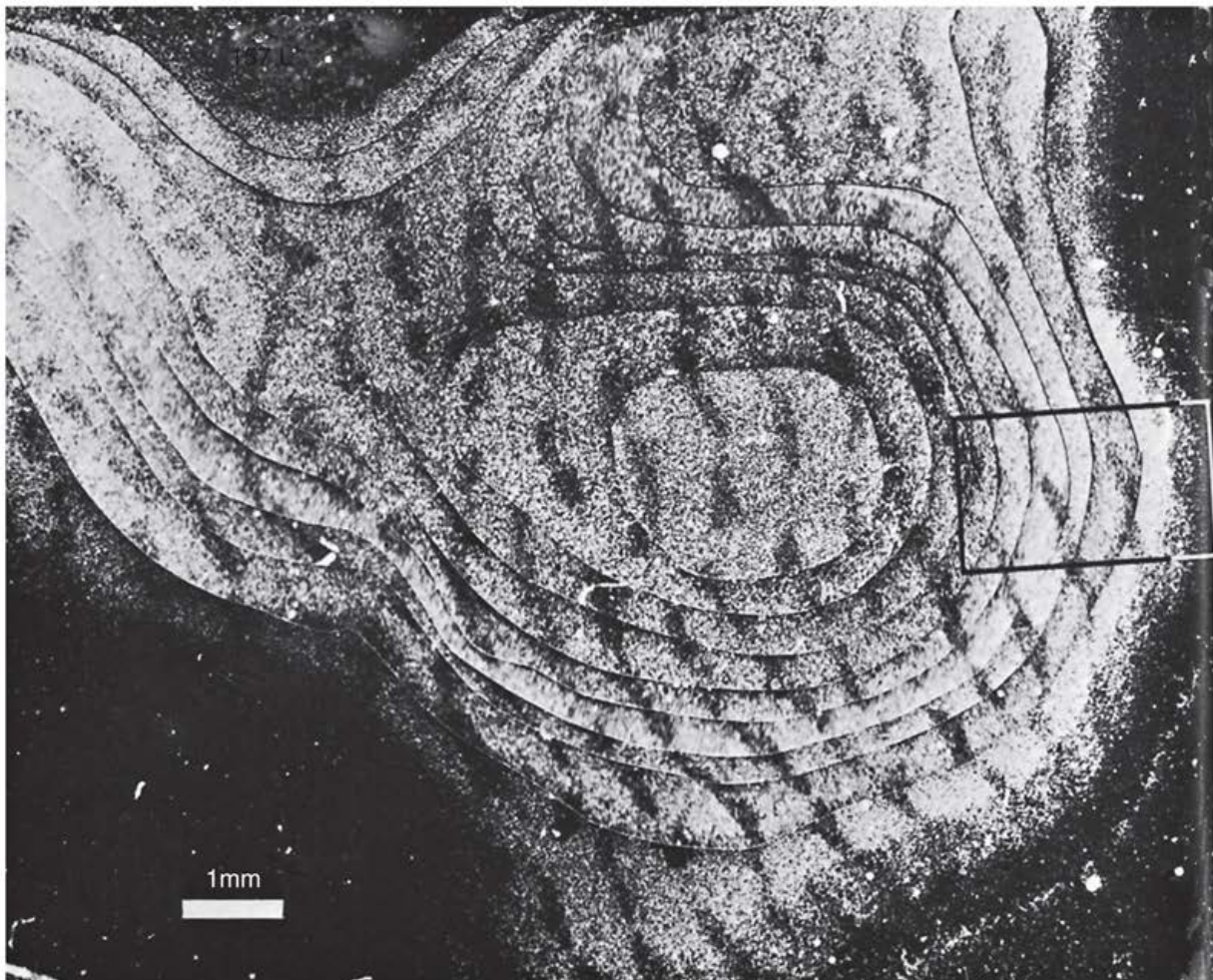
Os estudos celulares do hipocampo e do córtex entorrinal (adjacente e paralelo ao hipocampo) têm demonstrado a existência de “células de lugar” que disparam quando o sujeito entra em um lugar específico em um ambiente de teste. Embora existam muitas células de lugar, elas não se distribuem de maneira organizada o suficiente para se assemelhar a um mapa topográfico. As células de lugar aparecem em animais muito jovens assim que eles são capazes de explorar. Estudos mais recentes revelam a existência “células de grade”, que também reagem a locais específicos, mas se distribuem em disposições hexagonais que se assemelham a um mapa organizado do espaço ambiental no córtex entorrinal posterior. Embora esse mapa cognitivo esteja fixado para qualquer contexto, alterações do ambiente ou a remoção da pessoa para um novo ambiente de teste causa a geração de um novo mapa apropriado de células de grade.

Como o córtex entorrinal é uma fonte importante de aferência para o hipocampo, é interessante o fato de que estudos com motoristas de táxi de Londres – que precisam demonstrar um conhecimento extremamente detalhado das ruas da cidade e das rotas mais eficientes antes de receber sua licença – indicaram que o hipocampo posterior em motoristas treinados e experientes é maior do que nos iniciantes ou na população geral. “Estar perdido”, uma queixa comum associada à amnésia, pode ocorrer pela perda de habilidades da memória espacial.

A capacidade para a plasticidade durante o desenvolvimento pode ser máxima para alguns sistemas neurais em um tempo denominado período crítico. Por exemplo, é possível alterar algumas conexões formadas nas vias visuais durante seu desenvolvimento, impedindo um olho de fornecer aferência visual, mas somente durante um período crítico específico precoce no desenvolvimento. Em tais animais visualmente privados, as conexões visuais tornam-se anormais (Fig. 10.10), e a restauração da aferência visual normal depois do período crítico não desfaz a anormalidade nem restaura a visão funcional do olho privado. Diferentemente, a ocorrência de privação visual semelhante mais tarde na vida não resulta em conexões anormais. As alterações plásticas vistas em tais experimentos podem refletir uma competição por conexões sinápticas, por meio das quais menos conexões funcionais são podadas. As pesquisas têm mostrado uma correlação entre a forma de um gene que modula a eficácia da poda sináptica e a probabilidade de esquizofrenia.



A



B

FIG. 10.10 Plasticidade na Via Visual como Resultado de Privação Sensorial durante o Desenvolvimento. As colunas de dominância ocular são demonstradas por autorradiografia depois da injeção de um marcador radioativo em um olho. O marcador é transportado ao núcleo geniculado lateral e depois transportado pela via transneuronal ao córtex estriado. O córtex é marcado em bandas que se alternam com bandas não marcadas cuja aferência vem do olho não injetado. A, Padrão normal. B, Padrão alterado em um animal criado com privação visual monocular. A injeção foi feita no olho não privado, e as colunas de dominância ocular para esse olho estavam claramente expandidas. Outros experimentos mostraram que as colunas de dominância ocular para o olho privado diminuiriam. (A, Extraída de Hubel DH, Wiesel TN. Proc R Soc Lond B. 1977;198:1. B, Extraída de LeVay S, et al. J Comp Neurol. 1980;191:1.)

Nos adultos, também podem ocorrer alterações plásticas depois de uma lesão do encéfalo. O brotamento de novos axônios realmente ocorre no SNC lesado; entretanto, os brotos não restauram necessariamente a função normal, e muitas vias neurais não parecem produzir brotamento. A obtenção de mais conhecimentos sobre o fenômeno de plasticidade neural no SNC do adulto é de vital importância para melhorar o tratamento clínico para muitas doenças do SNC depois de um trauma neural. Atualmente, estão sendo conduzidas pesquisas para explorar o potencial das células-tronco embrionárias humanas para restaurar a função do SNC.

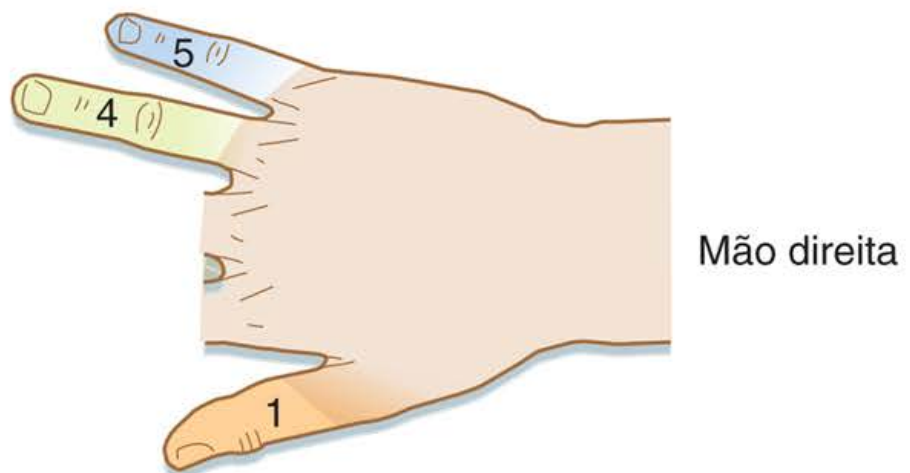
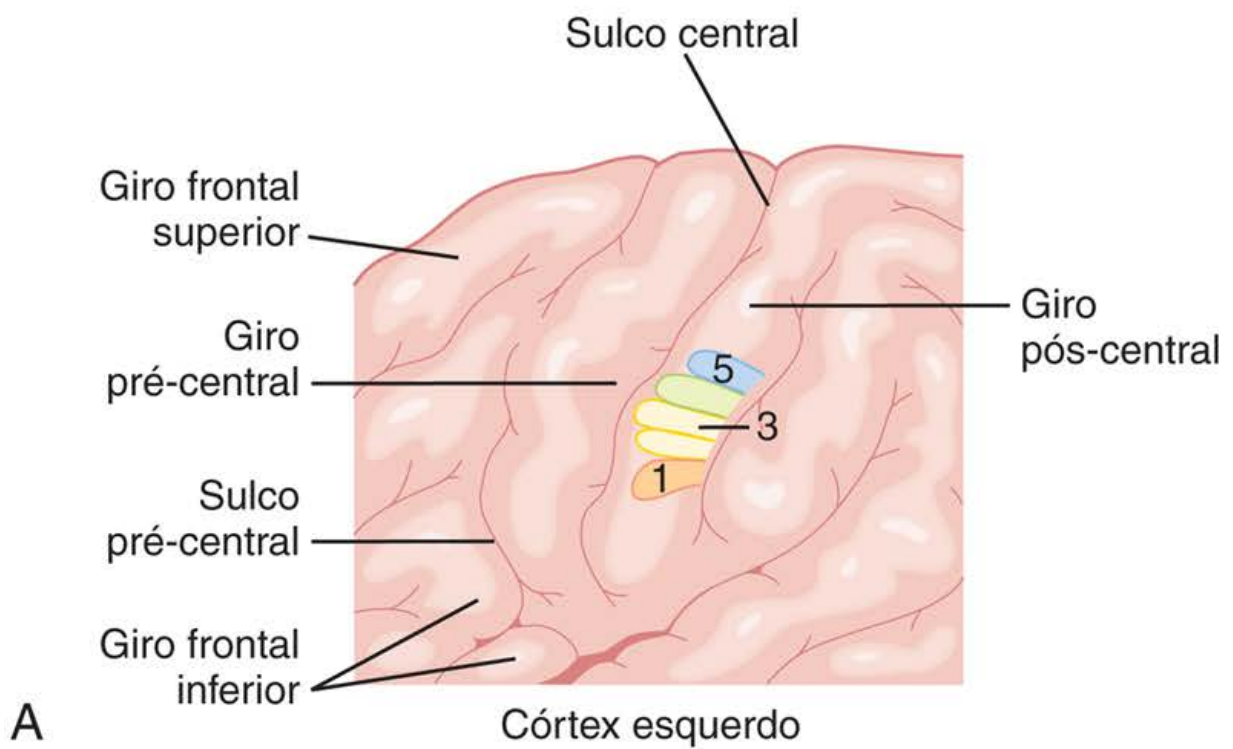
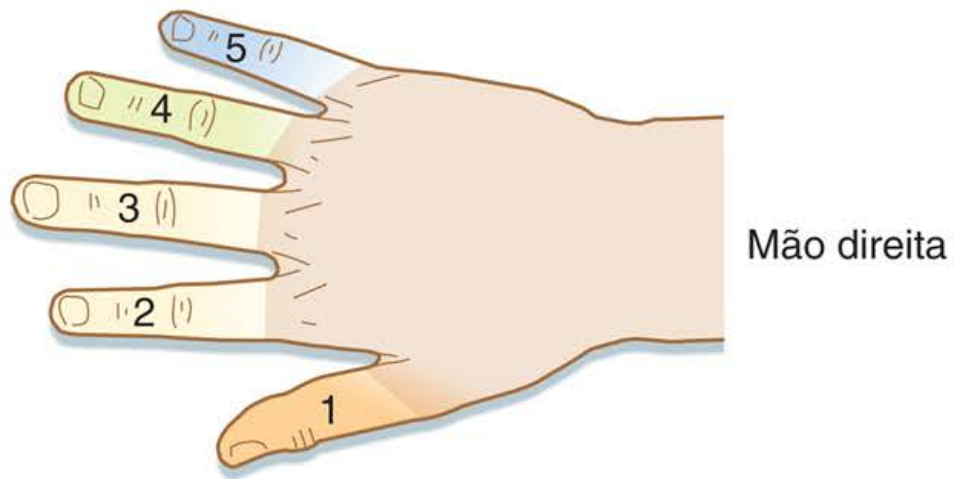
A sensação do membro fantasma é um exemplo de plasticidade neural em adultos. Um paciente cuja membro foi amputado frequentemente percebe sensações no membro que falta quando estimulado em outra parte do corpo. Os estudos funcionais por imagens sugerem que isso seja decorrente da propagação de conexões dos territórios corticais circundantes para a região cortical que servia ao membro amputado.



Na clínica

Costumava-se adiar a cirurgia corretiva para uma criança que nascesse com catarata congênita até que ela tivesse idade e capacidade para enfrentar o estresse da cirurgia. No entanto, se a correção fosse adiada até depois do “período crítico”, seria improvável a recuperação completa da função. De modo semelhante, crianças que nascem com ambliopia, um quadro caracterizado por estrabismo por causa da relativa fraqueza de um dos músculos extraoculares, tendem a usar preferencialmente o olho não afetado. Em ambos os casos, a cirurgia precoce agora é prática comum para que os circuitos corticais possam ser corretamente esculpidos por aferência equilibrada dos dois olhos.

Também pode ocorrer certo remapeamento depois da amputação cirúrgica do indicador e dedo médio da mão. Antes da cirurgia, cada um dos dedos era representado em áreas distintas organizadas de maneira somatotópica no giro pós-central (córtex SI). Depois da cirurgia, a área que representava os dedos amputados agora é mapeada com uma representação ampliada dos dedos adjacentes (Fig. 10.11). Inversamente, indivíduos que nasceram com sindactilia (fusão de dois ou mais dedos da mão) têm representação única ou principalmente sobreposta desses dedos no córtex SI. Depois da cirurgia corretiva, os dedos independentes passam a ter representações distintas. É ainda mais notável o fato de que macacos treinados em uma tarefa de discriminação sensorial que exija o uso diário e repetido das pontas dos dedos mostrem diferenças corticais depois do treinamento. Os territórios corticais SI das pontas dos dedos não apenas ficam maiores do que antes do treinamento, mas também o número de campos receptivos registrados corticalmente das pontas dos dedos aumenta de maneira semelhante.



Sulco central

Giro

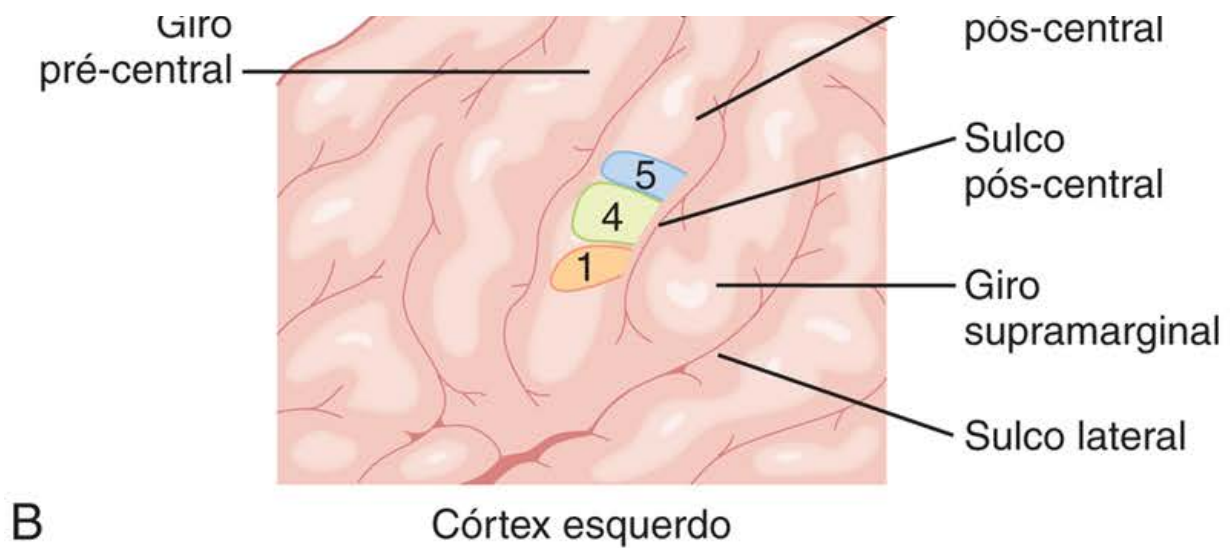


FIG. 10.11 Representação da região dos dedos do córtex somatossensorial primário (SI) à esquerda (A) e reorganização dessa representação (B) depois da amputação do indicador e do dedo médio. (Extraída de Haines DE [ed]. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. 3ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Pontos-Chave

1. O córtex cerebral pode ser dividido em lobos com base no padrão dos giros e sulcos. Cada lobo tem funções distintas, como se vê pelos efeitos das lesões. Na maioria dos indivíduos, o hemisfério cerebral esquerdo é dominante para a linguagem. A área de Wernicke (no lobo temporal posterior) é responsável pela compreensão da linguagem, e a área de Broca (no lobo frontal inferior) é responsável por sua expressão.
2. O neocórtex contém células piramidais e vários tipos de interneurônios. As fibras aferentes talamocorticais específicas terminam principalmente na camada IV do neocórtex; as fibras aferentes talamocorticais difusas fazem sinapse nas camadas I e VI. Os axônios das células piramidais na camada V são a principal fonte de eferência a alvos subcorticais, tais como a medula espinal, o tronco encefálico, o estriado e o tálamo.
3. A estrutura cortical varia em diferentes regiões. As designações de Brodmann refletem essas variações de estrutura cortical e correspondem a áreas funcionalmente distintas.
4. O EEG reflete os campos elétricos gerados pela atividade dos neurônios piramidais e varia com o estado do ciclo sono-vigília, doença e outros fatores. Os potenciais evocados corticais são alterações do EEG desencadeadas por estímulos e são dados clínicos úteis sobre a transmissão sensorial.
5. Os padrões do EEG durante o sono dividem-se em ondas lentas e REM. O sono de ondas lentas progride através dos estádios 1 a 4, cada um com um padrão EEG característico. A maioria dos sonhos ocorre no sono REM. O sono é produzido ativamente por um mecanismo do tronco encefálico e sua ritmicidade circadiana é controlada pelo núcleo supraquiasmático.
6. As informações são transferidas entre os dois hemisférios principalmente através do corpo caloso. O hemisfério direito é mais capaz do que o esquerdo nas tarefas espaciais, na expressão facial, na linguagem corporal e na entonação da fala. O hemisfério esquerdo é especializado na compreensão e na geração da linguagem, na lógica e na computação matemática.
7. A aprendizagem e a memória podem ser estudadas no nível celular em invertebrados e em animais superiores. A memória inclui processos de armazenamento de curto prazo (duração de minutos), recente e de longo prazo, mais um mecanismo de recuperação. A formação hipocampal é importante para o armazenamento das memórias declarativa e espacial.
8. Os estudos sobre lesões e sobre comportamento indicam que ocorre plasticidade no encéfalo durante a vida toda. No entanto, parece haver mais plasticidade cedo na vida, e a competição sináptica nos “períodos críticos” é importante para o estabelecimento de circuitos neurais.

Leitura Adicional

Squire L, Berg D. Fundamental Neuroscience. 4th ed. New York: Academic Press; 2012.

* Nota da Revisão Científica: O cerebelo e os núcleos da base estão envolvidos nessa memória (ver capítulo 9)

O Sistema Nervoso Autônomo e Seu Controle Central

Objetivos do aprendizado

Título dos Objetivos

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais são as semelhanças e as diferenças nas organizações gerais dos sistemas parassimpático e simpático?
2. Quais são as respectivas ações das inervações parassimpática e simpática do olho e quais sintomas surgem quando se perde a inervação parassimpática ou simpática?
3. Quais são as alterações no equilíbrio entre as atividades parassimpática e simpática da bexiga que ocorrem durante a micção?
4. O que significa “servomecanismo”?
5. Quais são as alças de retroalimentação específicas que regulam a temperatura corporal, a alimentação, o peso corporal e o consumo de água?
6. Qual é o papel do hipotálamo em cada uma dessas alças de retroalimentação?

A função principal do sistema nervoso autônomo é auxiliar o corpo a manter um ambiente interno constante (homeostase). Quando estímulos internos sinalizam que é necessária a regulação do ambiente corporal, o sistema nervoso central (SNC) e sua eferência autônoma lança comandos que levam a ações compensatórias. Por exemplo, um aumento súbito da pressão arterial sistêmica ativa os barorreceptores, que, por sua vez, modificam a atividade do sistema nervoso autônomo para que a pressão arterial seja reduzida em direção ao seu nível anterior ([Cap. 17](#)).

O sistema nervoso autônomo tem divisões sensorial e motora. A divisão motora ainda se subdivide em divisão simpática e parassimpática. Como a maioria das ações do sistema nervoso autônomo relaciona-se com o controle das vísceras, algumas vezes ele é chamado de sistema nervoso visceral.

Ao servir à sua função homeostática, o sistema nervoso autônomo medeia os reflexos viscerais (p. ex., o reflexo gastrocólico, no qual a distensão do estômago desencadeia o peristaltismo no intestino) e fornece informações sensoriais ao SNC para a percepção do estado de nossas vísceras, uma sensação conhecida de qualquer um que tenha comido demais em uma refeição. De um modo mais geral, a ativação dos receptores autônomos pode provocar várias experiências sensoriais, como dor, fome, sede, náuseas e a sensação de distensão visceral; essas sensações podem, então, levar a comportamentos voluntários compensatórios que auxiliem na manutenção de homeostase.

Além de seu papel central na homeostase, o sistema nervoso autônomo também participa das respostas apropriadas e coordenadas a estímulos externos necessárias para o funcionamento ótimo do sistema nervoso somático em realizar comportamentos voluntários. Por exemplo, o sistema nervoso autônomo ajuda a regular o tamanho da pupila em resposta a diferentes intensidades de luz ambiente, ajudando, assim, o sistema visual a operar ao longo de uma grande faixa de intensidades luminosas.

Neste capítulo, o sistema nervoso entérico também é considerado parte do sistema nervoso autônomo, embora algumas vezes seja visto como uma entidade separada ([Cap. 33](#)). Além disso, como o sistema nervoso autônomo está sob controle do SNC, são também discutidos neste capítulo os componentes centrais do primeiro. Os componentes centrais incluem o

hipotálamo e os níveis mais altos do sistema límbico, os quais se associam às emoções (Cap. 10) e a muitos tipos viscerais de comportamento (comer, beber, termorregulação, reprodução, defesa e agressividade) que têm valor para a sobrevivência.

Organização do Sistema Nervoso Autônomo

Os neurônios autônomos sensitivos estão localizados nos gânglios da raiz posterior e nos gânglios de nervos cranianos. Como os outros neurônios dos gânglios da raiz posterior, eles são células pseudounipolares com um ramo axonal periférico que se estende a uma das vísceras e um ramo central que entra no SNC. Quanto à eferência motora autônoma, os sistemas nervosos simpático e parassimpático usam ambos uma via motora de dois neurônios, que consiste em um neurônio pré-ganglionar, cujo corpo celular localiza-se no SNC, e um neurônio pós-ganglionar, cujo corpo celular localiza-se em um dos gânglios autônomos (Figs. 11.1 e 11.2). Os alvos dessa via motora são os músculos lisos, o músculo cardíaco e as glândulas. O sistema nervoso entérico inclui os neurônios e as fibras nervosas nos plexos mioentérico e submucoso, que se localizam na parede do trato gastrointestinal.

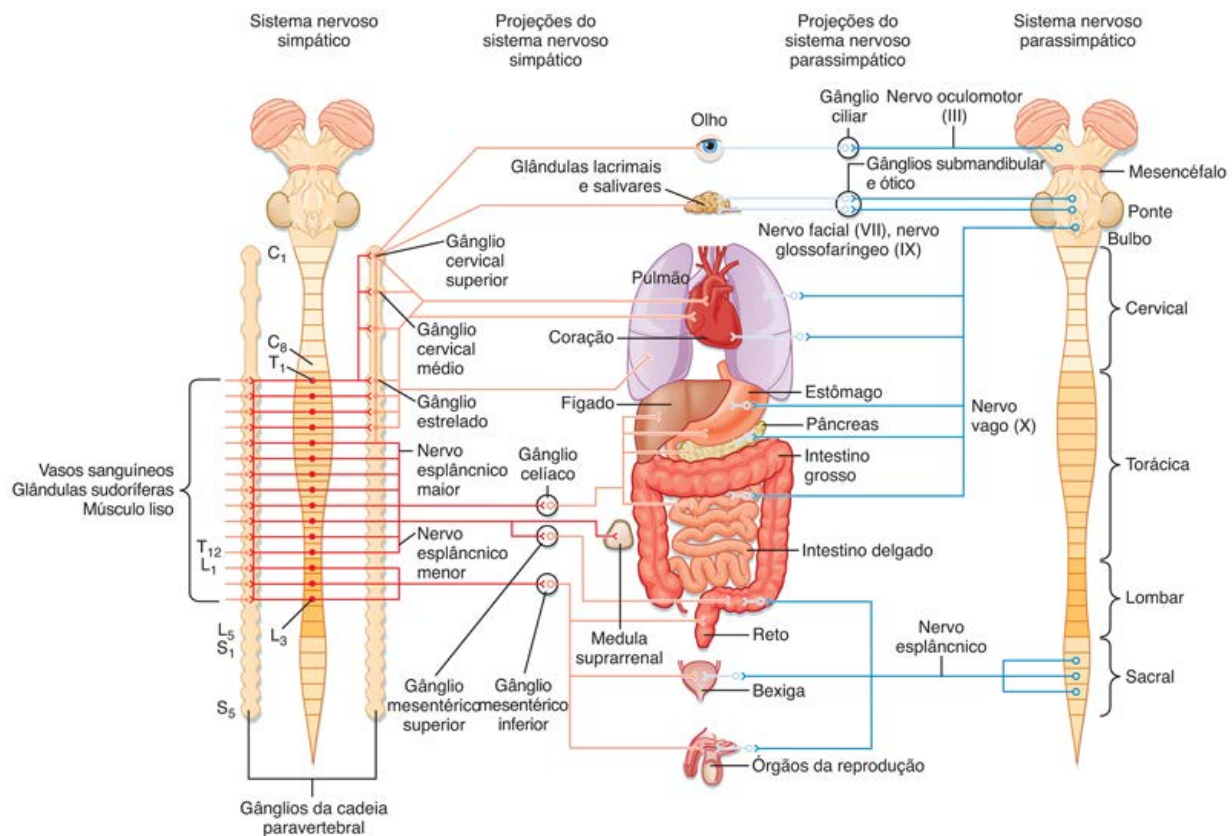


FIG. 11.1 Ilustração Esquemática das Vias Simpática e Parassimpática. As vias simpáticas são mostradas em vermelho; e as vias parassimpáticas, em azul. Os neurônios pré-ganglionares são mostrados em tons mais escuros; e os neurônios pós-ganglionares, em tons mais claros.

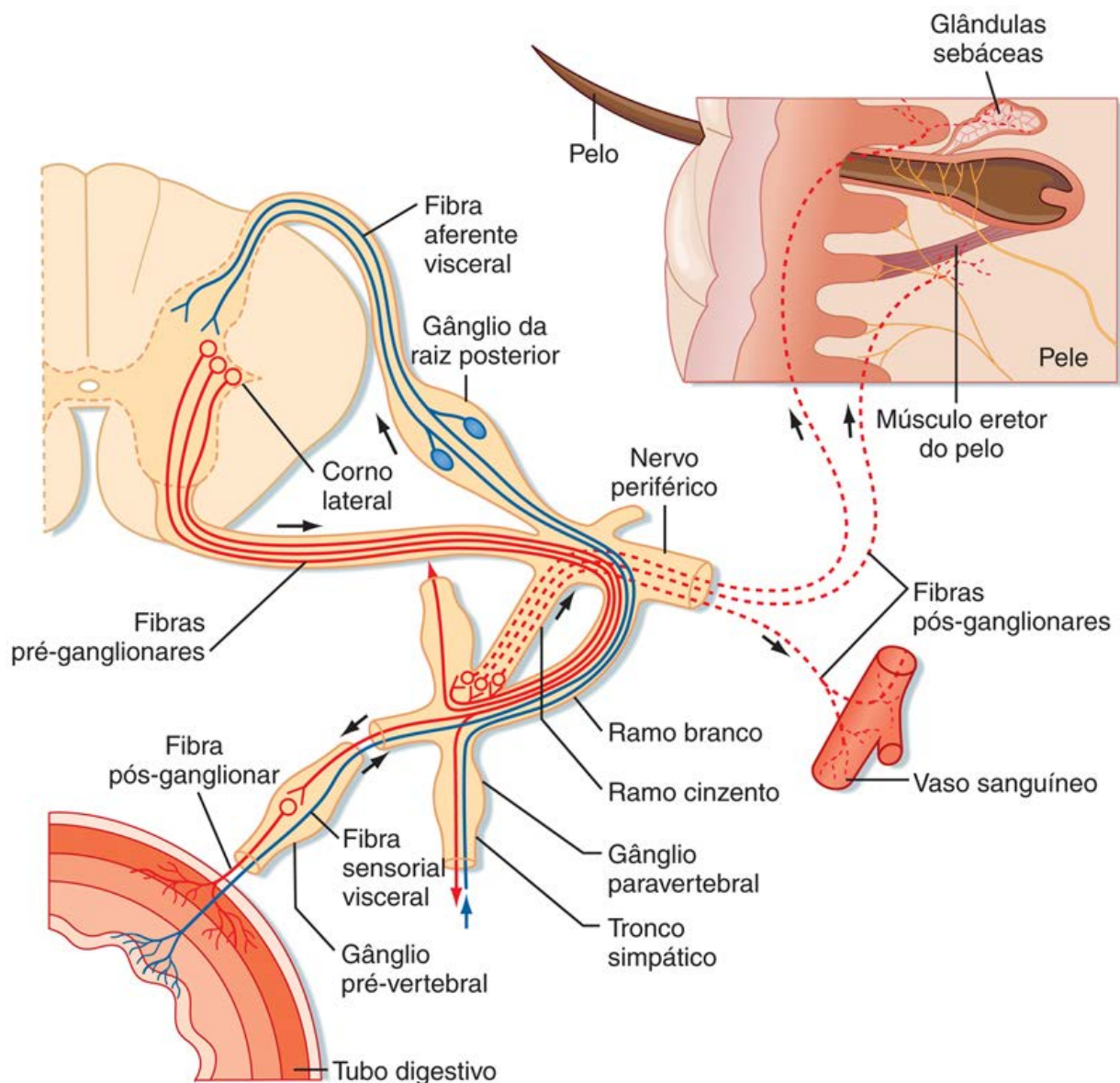


FIG. 11.2 Detalhes da Via Simpática em Um Segmento Espinal Torácico. As fibras sensoriais autônomas são representadas por linhas azuis; as fibras simpáticas, por linhas vermelhas; os axônios pré-ganglionares, por linhas sólidas; e os axônios pós-ganglionares, por linhas interrompidas. (Redesenhada de Parente A, Carpenter MB. Carpenter's Human Neuroanatomy. 9ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996:295.)

O controle dos sistemas nervosos simpático e parassimpático de muitos órgãos costuma ser antagonístico. Para destacar esse contraste, os sistemas simpático e parassimpático algumas vezes são denominados sistemas de “luta ou fuga” e “repouso e digestão”, respectivamente. Na verdade, a resposta de luta ou fuga a uma ameaça ao organismo reflete uma intensa ativação da parte simpática do sistema nervoso que leva a várias respostas, tais como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, redistribuição do sangue aos músculos, diminuição do peristaltismo e das secreções gastrintestinais, dilatação da pupila e sudorese.

No entanto, sob a maioria das condições, as duas partes do sistema de controle autônomo funcionam de maneira coordenada — algumas vezes atuando reciprocamente e outras vezes, sinergicamente — para regular a função visceral. Além disso, nem todas as estruturas viscerais são inervadas por ambos os sistemas. Por exemplo, os músculos lisos, as glândulas da pele e a maioria dos vasos sanguíneos no corpo recebem inervação exclusivamente simpática; somente pequena fração dos vasos sanguíneos tem inervação parassimpática. Na verdade, a parte parassimpática do sistema nervoso não inerva a parede do corpo, mas apenas estruturas na cabeça e nas cavidades torácica, abdominal e pélvica.

O Sistema Nervoso Simpático

Os neurônios pré-ganglionares simpáticos localizam-se nos segmentos torácico e lombar alto da medula espinal. Por essa razão, o sistema nervoso simpático algumas vezes é denominado divisão toracolombar do sistema nervoso autônomo. Especificamente, os neurônios pré-ganglionares simpáticos concentram-se na coluna de células intermediolateral (núcleo intermediolateral no corno lateral) nos segmentos torácicos e lombares altos da medula espinal (Fig. 11.2). Alguns neurônios também podem ser encontrados no segmento C8. Além da coluna de células intermediolateral, alguns neurônios pré-ganglionares simpáticos são encontrados em outras localizações, tais como o funículo lateral, a substância cinzenta intermédia e a substância cinzenta posterior ao canal central. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos, em geral, são

encontrados nos gânglios paravertebrais ou pré-vertebrais. Os gânglios paravertebrais formam dois conjuntos de gânglios, cada um lateral a cada lado da coluna vertebral. A cada lado, os gânglios individuais estão ligados por axônios que correm longitudinalmente, formando um tronco simpático (Figs. 11.1 e 11.2). Os gânglios pré-vertebrais localizam-se na cavidade abdominal e incluem os gânglios celíaco e mesentéricos superior e inferior (Fig. 11.1). Desse modo, os gânglios paravertebrais e pré-vertebrais localizam-se a certa distância de seus órgãos-alvo.

Os axônios dos neurônios pré-ganglionares costumam ser pequenas fibras nervosas mielinizadas conhecidas como fibras B (Tabela 5.1). No entanto, alguns são fibras C amielínicas. Saem da medula espinal na raiz anterior e entram no gânglio paravertebral no mesmo nível segmentar através de um ramo comunicante branco. Os ramos brancos são encontrados somente dos níveis T1 a L2. O axônio pré-ganglionar pode fazer sinapse nos neurônios pós-ganglionares no gânglio em seu nível de entrada; pode ter um trajeto rostral ou caudal no tronco simpático e dar colaterais para os gânglios por onde passa; ou pode atravessar o gânglio, sair do tronco simpático e entrar em um nervo esplâncnico, indo até um gânglio pré-vertebral (Figs. 11.1 e 11.2). Os nervos esplâncnicos inervam as vísceras; eles contêm fibras aferentes viscerais e autônomas motoras (simpáticas ou parassimpáticas).

Os neurônios pós-ganglionares cujos corpos situam-se nos gânglios paravertebrais, em geral, enviam seus axônios através de um ramo comunicante cinzento para entrar em um nervo espinal (Fig. 11.2). Cada um dos 31 pares de nervos espinais tem um ramo cinzento. Os axônios pós-ganglionares distribuem-se pelos nervos periféricos aos efetores, como os músculos piloerectores, os vasos sanguíneos e as glândulas sudoríferas, localizando-se na pele, no músculo e articulações. Os axônios pós-ganglionares, em geral, são amielínicos (fibras C), embora existam algumas exceções. Os nomes ramos branco e cinzento refletem o conteúdo relativo dos axônios mielinizados e amielínicos nesses ramos.

Os axônios pré-ganglionares em um nervo esplâncnico muitas vezes vão até um gânglio pré-vertebral e ali fazem sinapse ou podem atravessar o gânglio e um plexo autônomo e terminar em um gânglio mais distante. Alguns axônios pré-ganglionares atravessam um nervo esplâncnico e terminam diretamente nas células da medula suprarrenal, que são equivalentes às células pós-ganglionares.

A cadeia simpática estende-se dos níveis cervical ao coccígeo da medula espinal. Essa disposição serve como um sistema de distribuição que possibilita aos neurônios pré-ganglionares, que se limitam aos segmentos torácicos e lombares altos, ativarem neurônios pós-ganglionares que inervam todos os segmentos corporais. No entanto, existem menos gânglios paravertebrais do que segmentos espinais porque alguns dos gânglios segmentares se fundem durante o crescimento. Por exemplo, o gânglio simpático cervical superior representa a fusão dos gânglios de C1 a C4; o gânglio simpático cervical médio é a fusão dos gânglios C5 e C6; e o gânglio simpático cervical inferior é uma combinação dos gânglios C7 e C8. O termo gânglio estrelado refere-se à fusão do gânglio simpático cervical inferior com o gânglio de T1. O gânglio simpático cervical superior proporciona inervação pós-ganglionar à cabeça e ao pescoço, e os gânglios cervicais médio e estrelado inervam o coração, os pulmões e os brônquios.

Em geral, os neurônios pré-ganglionares simpáticos distribuem-se aos gânglios ipsilaterais e, desse modo, controlam a função autônoma no mesmo lado do corpo. Exceções importantes são a inervação simpática dos intestinos e das vísceras pélvicas, ambas bilaterais. Como acontece com os motoneurônios para o músculo esquelético, os neurônios pré-ganglionares simpáticos que controlam um órgão em particular espalham-se por vários segmentos. Por exemplo, os neurônios pré-ganglionares simpáticos que controlam funções simpáticas na região da cabeça e do pescoço distribuem-se pelos níveis C8 a T5, enquanto aqueles que controlam a glândula suprarrenal distribuem-se pelos níveis T4 a T12.

O Sistema Nervoso Parassimpático

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos são encontrados em vários núcleos de nervos cranianos do tronco encefálico e na substância cinzenta da medula espinal sacral (S3-S4) (Fig. 11.1). Por isso, essa parte do sistema nervoso autônomo algumas vezes é chamada de divisão craniosacral. Os núcleos de nervos cranianos que contêm neurônios pré-ganglionares parassimpáticos são o núcleo visceral do NC III, os núcleos salivatórios superior (NC VII) e inferior (NC IX), o núcleo motor posterior do nervo vago e o núcleo ambíguo (nervo craniano X). As células parassimpáticas pós-ganglionares localizam-se nos gânglios cranianos, tais como o gânglio ciliar (a aferência pré-ganglionar vem do núcleo visceral do NC III), os gânglios pterigopalatino e submandibular (a aferência pré-ganglionar vem do núcleo salivatório superior) e o gânglio ótico (a aferência pré-ganglionar vem do núcleo salivatório inferior). O gânglio ciliar inerva o esfíncter pupilar e os músculos ciliares no olho. O gânglio pterigopalatino inerva a glândula lacrimal, bem como as glândulas nas faringes nasal e oral. O gânglio submandibular projeta-se para as glândulas salivares submandibulares e sublinguais e para as glândulas na cavidade oral. O gânglio ótico inerva a glândula salivar parótida e as glândulas na boca.

Outros neurônios pós-ganglionares parassimpáticos localizam-se perto ou no interior das paredes de órgãos viscerais nas cavidades torácica, abdominal e pélvica. Os neurônios do plexo entérico incluem as células que também podem ser consideradas neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. Todas essas células recebem aferência dos nervos vagos ou pélvicos. Os nervos vagos inervam o coração, os pulmões, os brônquios, o fígado, o pâncreas e o trato gastrointestinal do esôfago até a flexura esplênica do cólon. O restante do cólon e do reto, bem como a bexiga e os órgãos da reprodução, é inervado pelos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos sacrais, que seguem pelos nervos pélvicos até os neurônios pós-ganglionares nos gânglios pélvicos.

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que se projetam para as vísceras do tórax e para a parede do abdome localizam-se no núcleo motor posterior do vago (Fig. 4.6E) e no núcleo ambíguo. O núcleo motor posterior, em grande parte, é secretomotor (ativa glândulas), enquanto o núcleo ambíguo é visceromotor (modifica a atividade do músculo

cardíaco). O núcleo motor posterior inerva órgãos viscerais no pescoço (faringe, laringe), na cavidade torácica (traqueia, brônquios, pulmões, coração e esôfago) e na cavidade abdominal (inclusive grande parte do trato gastrointestinal, fígado e pâncreas). A estimulação elétrica do núcleo motor posterior resulta em secreção de ácido gástrico, bem como secreção de insulina e glucagon pelo pâncreas. Embora tenham sido descritas projeções para o coração, não se tem certeza sobre sua função. O núcleo ambíguo contém dois conjuntos de neurônios: (1) um grupo posterior (branquiomotor), que ativa o músculo estriado do palato mole, faringe, laringe e esôfago; e (2) um grupo anterolateral, que inerva o coração e torna a frequência cardíaca mais lenta (Cap. 18).

Fibras Aferentes Viscerais

As fibras motoras viscerais nos nervos autônomos são acompanhadas por fibras aferentes viscerais. A maioria dessas fibras aferentes fornece as informações que se originam dos receptores sensitivos nas vísceras. A atividade desses receptores sensitivos raramente chega ao nível da consciência; entretanto, esses receptores iniciam a alça aferente dos arcos reflexos. Os reflexos visceroviscerais e viscerossomáticos são desencadeados por essas fibras aferentes. Embora esses reflexos viscerais, em geral, operem em um nível subconsciente, são muito importantes para a regulação homeostática e o ajuste a estímulos externos.

Os neurotransmissores de ação rápida liberados pelas fibras aferentes viscerais não foram ainda bem documentados, embora muitos desses neurônios liberem um transmissor aminoácido excitatório, como o glutamato. No entanto, as fibras aferentes viscerais também contêm muitos neuropeptídeos ou combinações de neuropeptídeos, entre os quais a angiotensina II, a arginina vasopressina, a bombesina, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, a colecistocinina, a galanina, a substância P, a encefalina, a ocitocina, a somatostatina e o peptídeo intestinal vasoativo.

As fibras aferentes viscerais que podem mediar a sensibilidade consciente incluem os nociceptores que seguem pelos nervos simpáticos, como os nervos esplâncnicos. A dor visceral é causada pela distensão excessiva de vísceras ocas, pela contração contra uma obstrução ou pela isquemia. A localização da dor visceral costuma ser difícil de identificar por causa da sua natureza difusa e de sua tendência de ser referida a estruturas somáticas (Cap. 7). Os nociceptores viscerais nos nervos simpáticos chegam à medula espinal através da cadeia simpática, dos ramos brancos e das raízes posteriores. As terminações das fibras aferentes nociceptivas projetam-se para o corno posterior e para a região em torno do canal central. Elas ativam não apenas os interneurônios locais, que participam dos arcos reflexos, mas também células de projeção, que incluem as células do trato espinotalâmico que sinalizam dor ao encéfalo.

Uma importante via nociceptiva visceral que parte da pelve envolve uma retransmissão na substância cinzenta da medula espinal lombossacral. Esses neurônios enviam axônios ao fascículo grácil que termina no núcleo grácil. Desse modo, as colunas dorsais não apenas contêm aferentes primários para a sensibilidade somática (seu principal componente), mas também neurônios de segunda ordem da via para a dor visceral (lembre-se de que os axônios de segunda ordem para a dor somática seguem pelo funículo lateral como parte do trato espinotalâmico). Os sinais nociceptivos viscerais são, então, transmitidos ao núcleo ventral posterolateral do tálamo e, presumivelmente, dali para o córtex cerebral. A interrupção dessa via é responsável pelos efeitos benéficos das lesões da coluna dorsal induzidas cirurgicamente em níveis torácicos inferiores para aliviar a dor produzida pelo câncer dos órgãos pélvicos.

Outras fibras aferentes viscerais seguem pelos nervos parassimpáticos. Essas fibras, em geral, estão envolvidas em reflexos, e não na sensibilidade (exceto as fibras aferentes gustatórias; Cap. 8). Por exemplo, as fibras aferentes dos barorreceptores que inervam o seio carótico estão no nervo glossofaríngeo. Elas entram no tronco encefálico, atravessam o trato solitário e terminam no núcleo deste mesmo trato (Fig. 4.6E). Esses neurônios conectam-se com os interneurônios na formação reticular do tronco encefálico. Os interneurônios, por sua vez, projetam-se para os neurônios pré-ganglionares autônomos que controlam a frequência cardíaca e a pressão arterial (Cap. 18).

O núcleo do trato solitário recebe informações de todos os órgãos viscerais, exceto daqueles na pelve. Esse núcleo divide-se em várias áreas que recebem informações de órgãos viscerais específicos.

O Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico, localizado na parede do trato gastrointestinal, contém aproximadamente 100 milhões de neurônios. O sistema nervoso entérico divide-se em plexo mioentérico, que se situa entre as camadas musculares longitudinal e circular do intestino, e o plexo submucoso, que se situa na submucosa do intestino. Os neurônios do plexo mioentérico controlam principalmente a motilidade gastrointestinal (Cap. 27), enquanto aqueles no plexo submucoso regulam a homeostase dos fluidos corporais (Cap. 35).

Os tipos de neurônios encontrados no plexo mioentérico incluem não apenas motoneurônios excitatórios e inibitórios (que podem ser considerados neurônios pós-ganglionares parassimpáticos), mas também interneurônios e neurônios aferentes primários. Os neurônios aferentes inervam os mecanorreceptores na parede do trato gastrointestinal. Esses mecanorreceptores são o começo da alça aferente dos arcos reflexos no plexo entérico. Os interneurônios excitatórios e inibitórios locais participam desses reflexos, e a eferência é enviada através dos motoneurônios para as células musculares lisas. Os motoneurônios excitatórios liberam acetilcolina e substância P; os motoneurônios inibitórios liberam dinorfina e peptídeo intestinal vasoativo. Os circuitos do plexo entérico são tão extensos, que podem coordenar os movimentos de um intestino completamente removido do corpo. No entanto, a função normal exige inervação pelos neurônios pré-ganglionares autônomos e regulação pelo SNC.

A atividade no sistema nervoso entérico é modulada pelo sistema nervoso simpático. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos que contêm norepinefrina inibem a motilidade intestinal, aqueles que contêm norepinefrina e neuropeptídeo Y regulam o fluxo sanguíneo, e aqueles que contêm norepinefrina e somatostatina controlam a secreção intestinal. A retroalimentação é providenciada pelos neurônios intestinais que se projetam de volta do plexo mioentérico para os gânglios simpáticos.

O plexo submucoso regula os transportes de íons e de água através do epitélio intestinal e a secreção glandular. Também se comunica com o plexo mioentérico para assegurar a coordenação das funções dos dois componentes do sistema nervoso entérico. Os neurônios e circuitos neurais do plexo submucoso ainda não são tão conhecidos como os do plexo mioentérico, porém muitos dos neurônios contêm neuropeptídeos, e as redes neurais são bem organizadas.

Gânglios Autônomos

O principal tipo de neurônio nos gânglios autônomos é o neurônio pós-ganglionar. Essas células recebem conexões sinápticas dos neurônios pré-ganglionares e se projetam para as células efetoras autônomas. No entanto, muitos gânglios autônomos também contêm interneurônios. Esses interneurônios processam informações nos gânglios autônomos; o plexo entérico pode ser visto como um exemplo elaborado desse tipo de processamento. Um determinado tipo de interneurônio encontrado em alguns gânglios autônomos contém alta concentração de catecolaminas; por isso, esses interneurônios foram chamados de células pequenas intensamente fluorescentes (SIF). Acredita-se que as células SIF sejam inibitórias.

Neurotransmissores

Neurotransmissores nos Gânglios Autônomos

O neurotransmissor clássico dos gânglios autônomos, quer simpáticos ou parassimpáticos, é a acetilcolina. As duas classes de receptores de acetilcolina nos gânglios autônomos são os receptores nicotínicos e muscarínicos, assim denominados por causa de sua resposta aos alcalóides de plantas nicotina e muscarina. Os receptores nicotínicos de acetilcolina podem ser bloqueados por agentes como o curare ou o hexametônio, e os receptores muscarínicos podem ser bloqueados pela atropina. Os receptores nicotínicos nos gânglios autônomos diferem um pouco daqueles das células musculares esqueléticas.

Os receptores nicotínicos e muscarínicos medeiam os potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs), mas esses potenciais têm cursos de tempo diferentes. A estimulação dos neurônios pré-ganglionares desencadeia um PEPS rápido, que é seguido por um PEPS lento. O PEPS rápido resulta da ativação dos receptores nicotínicos, que faz os canais iônicos abrirem-se. O PEPS lento é mediado pelos receptores muscarínicos (primariamente o receptor M_2 ; [Cap. 6](#)) que inibem a corrente M , produzida pela condutância de potássio.

Os neurônios nos gânglios autônomos também liberam neuropeptídeos que atuam como neuromoduladores. Além da acetilcolina, os neurônios pré-ganglionares simpáticos podem liberar encefalina, substância P, hormônio liberador do hormônio luteinizante, neurotensina ou somatostatina.

Catecolaminas como a norepinefrina e a dopamina servem como neurotransmissores das células SIF nos gânglios autônomos.

Neurotransmissores entre os Neurônios Pós-Ganglionares e os Efeitores Autônomos

Neurônios Pós-Ganglionares Simpáticos

Os neurônios pós-ganglionares simpáticos tipicamente liberam norepinefrina, que excita algumas células efetoras mas inibe outras. Os receptores nas células-alvo podem ser receptores α ou β -adrenérgicos. Esses receptores subdividem-se ainda em receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 com base em características farmacológicas e genéticas. A distribuição desses tipos de receptores e as ações que medeiam quando ativados pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos estão listadas para vários órgãos-alvo na [Tabela 11.1](#).

Tabela 11.1

Respostas dos Órgãos Efetores aos Impulsos de Nervos Autônomos

Órgãos Efetores	Tipo de Receptor	Impulsos Adrenérgicos, ^a Respostas ^b	Impulsos Colinérgicos, ^a Respostas ^b
Olho			
Músculo radial, íris	α	Contração (midríase) ++	–
Músculo esfíncter, íris	α	–	Contração (miose) +++
Músculo ciliar	β	Relaxamento para a visão à distância +	Contração para a visão de perto +++
Coração			
Nó sinoatrial	β_1	Aumento da frequência cardíaca ++	Diminuição da frequência cardíaca; parada vagal +++
Átrios	β_1	Aumento da contratilidade e da velocidade de condução ++	Diminuição da contratilidade e (geralmente) aumento da velocidade de condução ++
Nó atrioventricular (AV)	β_1	Aumento da automaticidade e da velocidade de condução ++	Diminuição da velocidade de condução; bloqueio AV +++
Fascículo atrioventricular	β_1	Aumento da automaticidade e da velocidade de condução +++	Pouco efeito
Ventrículos	β_1	Aumento da contratilidade, da velocidade de condução, da automaticidade e da frequência dos marca-passos idioventriculares +++	Discreta diminuição da contratilidade
Arteríolas			
Coronárias	α, β_2	Constricção +; dilatação ^c ++	Dilatação +
Pele e mucosas	α	Constricção +++	Dilatação ^d
Músculo esquelético	α, β_2	Constricção ++; dilatação ^{c,a} ++	Dilatação ^f +
Encefálicas	α	Constricção (discreta)	Dilatação ^d
Pulmonares	α, β_2	Constricção +; dilatação ^c	Dilatação ^d
Vísceras abdominais, renais	α, β_2	Constricção +++; dilatação ^e +	–
Glândulas salivares	α	Constricção +++	Dilatação ++
Veias (Sistêmicas)	α, β_2	Constricção ++; dilatação +	–
Pulmões			
Músculo brônquico	β_2	Relaxamento +	Contração ++

Órgãos Efetores	Tipo de Receptor	Impulsos Adrenérgicos, ^a Respostas ^b	Impulsos Colinérgicos, ^a Respostas ^b
Glândulas brônquicas	?	Inibição (?)	Estimulação +++
Estômago			
Motilidade e tônus	α_2, β_2	Diminuição (geralmente) ^g +	Aumento +++
Esfínteres	α	Contração (geralmente) +	Relaxamento (geralmente) +
Secreção		Inibição (?)	Estimulação +++
Vesícula Biliar e Ductos		Relaxamento +	Contração +
Rim	β_2	Secreção de renina ++	—
Bexiga			
Detrusor	β	Relaxamento (geralmente) +	Contração +++
Trígono e esfínter	α	Contração +++	Relaxamento +++
Ureter			
Motilidade e tônus	α	Aumento (geralmente)	Aumento (?)
Útero	α, β_2	Grávido: contração (α); não grávido: relaxamento (β)	Variável ^h
Órgãos Sexuais Masculinos	α	Ejaculação +++	Ereção +++
Pele			
Músculos pilomotores	α	Contração ++	—
Glândulas sudoríferas	α	Secreção localizada ⁱ +	Secreção generalizada +++
Cápsula Esplênica	α, β_2	Contração +++; relaxamento +	—
Medula Suprarrenal		—	Secreção de epinefrina e norepinefrina
Fígado	α, β_2	Glicogenólise, gliconeogênese ^j +++	Síntese de glicogênio +
Pâncreas			
Ácinos	α	Diminuição da secreção +	Secreção ++
Ilhotas (células beta)	α	Diminuição da secreção +++	—
	β_2	Aumento da secreção +	—
Células de gordura	α, β_1	Lipólise ^l +++	—
Glândulas salivares	α	Secreção de K^+ e água +	Secreção de K^+ e água +++
	β	Secreção de amilase +	—
Glândulas lacrimais		—	Secreção +++

Órgãos Efetores	Tipo de Receptor	Impulsos Adrenérgicos, ^a Respostas ^b	Impulsos Colinérgicos, ^a Respostas ^b
Glândulas nasofaríngeas		—	—
Glândula pineal	β	Síntese de melatonina (diminuição)	—

Extraída de Goodman LS, Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6ª ed. New York; Macmillan; 1980.

^a Um traço longo (—) significa inervação funcional desconhecida.

^b As respostas são designadas + a +++ para fornecer uma indicação aproximada da importância da atividade nervosa adrenérgica e colinérgica no controle dos vários órgãos e funções listados.

^c A dilatação predomina in situ por causa de fenômenos autorreguladores metabólicos.

^d A vasodilatação colinérgica nesses locais é de significado fisiológico questionável.

^e Ao longo da faixa de concentração habitual de epinefrina circulante fisiologicamente liberada, uma resposta do receptor β (vasodilatação) predomina nos vasos sanguíneos do músculo esquelético e do fígado, e uma resposta do receptor α (vasoconstrição) predomina nos vasos sanguíneos de outras vísceras abdominais. Os vasos renais e mesentéricos também contêm receptores dopaminérgicos específicos, cuja ativação causa dilatação, mas seu significado fisiológico não foi estabelecido.

^f O sistema colinérgico simpático causa vasodilatação no músculo esquelético, mas isso não está presente na maioria das respostas fisiológicas.

^g Foi proposto que as fibras adrenérgicas terminam em receptores β inibitórios nas fibras musculares lisas e em receptores α inibitórios nas células ganglionares colinérgicas (excitatórias) parassimpáticas do plexo mioentérico.

^h Depende da fase do ciclo menstrual, da quantidade de estrogênio e de progesterona circulantes, e de outros fatores.

ⁱ Palmas das mãos e alguns outros locais ("sudorese adrenérgica").

^j Existe variação significativa entre as espécies em relação ao tipo de receptor que medeia certas respostas metabólicas.

Os receptores α_1 localizam-se pós-sinapticamente, mas os receptores α_2 podem ser pré ou pós-sinápticos. Geralmente, os receptores localizados pré-sinapticamente são chamados de autorreceptores; e eles costumam inibir a liberação de transmissores. Os efeitos dos agentes que excitam os receptores α_1 ou α_2 podem ser distinguidos por meio do uso de antagonistas que bloqueiem especificamente esses receptores. Por exemplo, a prazosina é um antagonista α_1 -adrenérgico seletivo, e a ioimbina é um seletivo antagonista α_2 -adrenérgico. Os efeitos dos receptores α_1 são mediados pela ativação do sistema de segundo mensageiro trifosfato de inositol/diacilglicerol (Cap. 3). Diferentemente, os receptores α_2 diminuem a taxa de síntese de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) por meio da ação sobre uma proteína G.

Os receptores β foram originalmente classificados com base na capacidade de antagonistas de bloqueá-los, mas esse conceito foi suplementado pelos estudos genéticos. As proteínas β_1 e β_2 têm sido muito mais extensamente estudadas do que a β_3 , mas se acredita que as proteínas que compõem todos os três tipos de receptores β sejam semelhantes entre si, tendo sete regiões transmembrana conectadas por domínios intra e extracelulares (Cap. 3). Os agentes agonistas que funcionam em receptores β ativam uma proteína G que estimula a adenilil ciclase a aumentar a concentração de AMPc. Essa ação é encerrada pelo acúmulo de difosfato de guanosina.

A atividade do receptor β é controlada de várias maneiras. Ela pode ser antagonizada pela ação de receptores α_1 . Os receptores β também podem ser dessensibilizados pela fosforilação causada pela exposição prolongada a agonistas. A regulação do número de receptores β constitui um terceiro mecanismo de controle. Por exemplo, o número de receptores β pode diminuir por internalização. Alternativamente, o número de receptores β pode aumentar (regulação para cima) em certas circunstâncias, por exemplo, depois de uma denervação. Note que o número de receptores α é regulado de modo semelhante.

Além da liberação de norepinefrina, os neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam neuropeptídeos como a somatostatina e o neuropeptídeo Y. Por exemplo, as células que liberam norepinefrina e somatostatina inervam a mucosa do trato gastrointestinal, e as células que liberam norepinefrina e neuropeptídeo Y inervam os vasos sanguíneos no intestino e das extremidades. Outro mediador químico nos neurônios pós-ganglionares simpáticos é o trifosfato de adenosina (ATP).

As células endócrinas da medula suprarrenal são semelhantes de muitos modos aos neurônios pós-ganglionares simpáticos (Cap. 43). Elas recebem aferência dos neurônios pré-ganglionares simpáticos, são excitadas pela acetilcolina e liberam catecolaminas. No entanto, as células da medula suprarrenal diferem dos neurônios pós-ganglionares simpáticos pelo fato de liberarem catecolaminas na circulação, e não em uma sinapse. Além disso, a principal catecolamina liberada é a epinefrina, não a norepinefrina. Nos humanos, 80% das catecolaminas liberadas pela medula suprarrenal são epinefrina, e 20% são norepinefrina.

Alguns neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam acetilcolina, e não norepinefrina, como seus neurotransmissores. Por exemplo, os neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríferas ecrinas são colinérgicos. Os receptores de acetilcolina envolvidos são muscarínicos e, portanto, bloqueados pela atropina. De modo semelhante, alguns vasos sanguíneos são inervados por neurônios pós-ganglionares simpáticos colinérgicos. Além de liberarem acetilcolina, os neurônios pós-ganglionares que inervam as glândulas sudoríferas também liberam neuropeptídeos, tais como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e o peptídeo intestinal vasoativo.

Neurônios Pós-Ganglionares Parassimpáticos

O neurotransmissor liberado pelos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos é a acetilcolina. Os efeitos desses neurônios sobre vários órgãos-alvo estão listados na Tabela 11.1. As ações pós-ganglionares parassimpáticas são mediadas pelos

receptores muscarínicos. Com base nos estudos sobre ligação, sobre a ação de antagonistas seletivos e sobre clonagem molecular, identificaram-se cinco tipos de receptores muscarínicos (Cap. 6). A ativação dos receptores M_1 potencializa a secreção de ácido gástrico no estômago. Os receptores M_2 são o tipo mais abundante de receptor em músculos lisos, incluindo o músculo liso dos intestinos, do útero, da traqueia e da bexiga. Além disso, estão presentes nos gânglios autônomos e no coração, onde exercem ações cronotrópica e inotrópica negativas (Cap. 18). Os receptores M_3 também estão presentes no músculo liso de vários órgãos e, embora sejam menos abundantes do que os receptores M_2 , os padrões contráteis normais parecem exigir uma interação entre os dois tipos de receptores. Os receptores M_4 , como os M_2 , estão presentes nos gânglios autônomos e, portanto, têm um papel na transmissão sináptica nesses locais. Os receptores M_5 estão presentes no músculo esfíncter da pupila, no esôfago e na parótida, bem como nos vasos sanguíneos encefálicos.

Os receptores muscarínicos, como os receptores adrenérgicos, realizam diversas ações. Alguns de seus efeitos são mediados por sistemas específicos de segundos mensageiros. Por exemplo, os receptores muscarínicos cardíacos M_2 podem atuar por meio do sistema trifosfato de inositol, e também podem inibir a adenilil ciclase e a síntese de AMPc. Os receptores muscarínicos também abrem ou fecham canais iônicos, particularmente os canais de K^+ ou Ca^{++} . Essa ação nos canais iônicos provavelmente ocorre pela ativação de proteínas G. Uma terceira ação dos receptores muscarínicos é relaxar o músculo liso vascular por um efeito sobre as células endoteliais, que produzem o fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). O EDRF é, na verdade, o óxido nítrico, um gás liberado quando a arginina é convertida em citrulina pela óxido nítrico sintase (Cap. 18). O óxido nítrico relaxa o músculo liso vascular por meio da estimulação da guanilato ciclase e posteriormente aumentando os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), o qual, por sua vez, ativa uma proteína quinase dependente de GMPc (Cap. 3). O número de receptores muscarínicos é regulado, e a exposição a agonistas muscarínicos diminui o número de receptores por meio da internalização dos mesmos.



Na clínica

A doença de Chagas decorre da infecção pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. Cerca de 18 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, e aproximadamente 50 mil morrem a cada ano em decorrência das complicações da doença. Os tipos mais sérios envolvem aumento de volume do esôfago, cólon e coração. A perda do controle parassimpático é um componente significativo das etapas iniciais da doença; logo depois da infecção inicial, os neurônios parassimpáticos que inervam o coração, o esôfago e o cólon são destruídos, o que leva a arritmias (e potencialmente à morte súbita) e ao aperistaltismo. Ocorre cardiomiopatia crônica (disfunção do músculo cardíaco), que pode levar a óbito em aproximadamente 30% dos infectados. Embora não se tenha conhecimento completo da patogênese da cardiomiopatia, uma ideia que predomina envolve a autoimunidade. De fato, foi verificado que os anticorpos contra os antígenos do parasita ligam-se aos receptores β -adrenérgicos e M_2 de acetilcolina no coração. Esses anticorpos não apenas desencadeiam respostas autoimunes que destroem o músculo cardíaco, mas também atuam como agonistas nesses receptores e causam respostas inapropriadas do sistema cardiovascular às variadas demandas externas.

Controle Central da Função Autônoma

As descargas dos neurônios pré-ganglionares autônomos são controladas pelas vias que fazem sinapse em neurônios pré-ganglionares autônomos. As vias que influenciam a atividade autônoma incluem as vias reflexas da medula espinal e do tronco encefálico, bem como os sistemas de controle descendentes originados em níveis superiores do sistema nervoso, como o hipotálamo.

Exemplos de Controle Autônomo de Órgãos Individuais

Pupila

Os músculos dilatador e constritor da íris, que estão sob o controle de fibras simpáticas e parassimpáticas, respectivamente, determinam o tamanho da pupila. A ativação da inervação simpática do olho via ramos brancos torácicos e gânglios do tronco simpático dilata a pupila, o que ocorre durante a excitação emocional e também em resposta à estimulação dolorosa. O neurotransmissor nas sinapses pós-ganglionares simpáticas é a norepinefrina, e ela atua em receptores α .

O sistema nervoso parassimpático exerce sobre o tamanho pupilar uma ação oposta à do sistema nervoso simpático. Enquanto o sistema simpático desencadeia a dilatação pupilar, o sistema parassimpático causa constrição da pupila. Os nervos parassimpáticos pré-ganglionares que inervam o constritor da pupila estão no núcleo visceral do NC III, que está no mesencéfalo, e seguem pelo nervo craniano III; portanto, a lesão desse nervo pode levar a uma pupila dilatada (midríase).



Na clínica

O controle simpático da pupila algumas vezes é afetado por doença. Por exemplo, a interrupção da inervação simpática da cabeça e do pescoço resulta na síndrome de Horner. Essa síndrome caracteriza-se pela tríade de miose (constricção anormal da pupila), ptose (causada pela paralisia do músculo tarsal superior) e anidrose (perda da sudorese) na face. Também ocorre enoftalmia (retração do olho na órbita) em alguns animais (ratos, gatos e cães, entre outros), mas, nos humanos, não ocorre enoftalmia verdadeira; entretanto, existe uma enoftalmia aparente, uma ilusão criada pelo fechamento parcial da pálpebra pela ptose. A síndrome de Horner pode ser produzida por uma lesão que: (1) destrua os neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinal torácica alta, 2) interrompa a cadeia simpática cervical, ou (3) lese a parte inferior do tronco encefálico na região da formação reticular através da qual as vias descem à medula espinal para ativar os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Neste último caso, existe também uma perda de sudorese no lado do corpo ipsilateral à lesão.

O tamanho da pupila reduz-se pelo reflexo fotomotor e durante a acomodação para a visão de perto. No reflexo fotomotor, a luz que chega à retina é processada pelos circuitos retinianos que excitam células ganglionares retinianas do tipo W (Cap. 8). Os axônios de algumas das células do tipo W projetam-se através do nervo e do trato óptico para a área pré-tetal, onde fazem sinapse no núcleo pré-tetal olivar. Esse núcleo contém neurônios que também reagem à iluminação difusa. A atividade dos neurônios do núcleo pré-tetal olivar causa constricção pupilar por meio de conexões bilaterais com os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos nos núcleos viscerais do NC III. O reflexo resulta em contração dos músculos do esfíncter pupilar em ambos os olhos, mesmo quando a luz brilha apenas em um dos olhos.

A resposta de acomodação, que é importante para focalizar objetos próximos, envolve a constricção pupilar, aumentando a curvatura do cristalino, e a convergência dos olhos. Essa resposta é desencadeada pelas informações das células M da retina que são transmitidas ao córtex estriado através da via visual geniculostriada (Cap. 8). Acredita-se que os estímulos específicos que desencadeiam a acomodação sejam uma imagem embaçada na retina e a disparidade da imagem entre os dois olhos. Depois que as informações são processadas no córtex visual, os sinais são transmitidos direta ou indiretamente ao córtex temporal medial, onde ativam os neurônios na área visual conhecida como TM. Os neurônios da área TM transmitem sinais ao mesencéfalo que ativam os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos nos núcleos viscerais do NC III, o que resulta em constricção pupilar. Ao mesmo tempo, são transmitidos sinais ao músculo ciliar que o fazem contrair. A contração do músculo ciliar permite que o cristalino fique mais esférico, aumentando o seu poder refrativo. (A convergência é uma resposta somática mediada pelos neurônios no núcleo oculomotor [nervo craniano III] do mesencéfalo.)



Na clínica

O reflexo fotomotor algumas vezes está ausente em pacientes com sífilis terciária (avançada), que afeta o SNC (sob a forma de tabes dorsalis). Embora a pupila deixe de responder à luz, exibe uma resposta de acomodação normal. Essa condição é conhecida como pupila de Argyll Robertson. O mecanismo exato é controverso. Uma explicação baseia-se no fato de que algumas fibras do trato óptico projetam-se para a área pré-tetal no mesencéfalo. Essas fibras podem ser lesadas na meningite sífilítica, possivelmente por causa da presença de espiroquetas no espaço subaracnóideo. Note que a área pré-tetal projeta-se para o núcleo visceral do NC III, também no mesencéfalo, cujas células dão origem à inervação parassimpática do olho, que controla o músculo esfíncter da pupila. Embora a aferência ao núcleo pré-tetal olivar seja interrompida, as fibras do trato óptico que se projetam para o núcleo geniculado lateral não são destruídas e, desse modo, a visão é mantida, assim como a constricção pupilar durante a acomodação.

Bexiga

A bexiga é controlada pelas vias reflexas na medula espinal e também por um centro supraspinal (Fig. 11.3). A inervação simpática origina-se dos neurônios simpáticos pré-ganglionares nos segmentos lombares altos da medula espinal. Os axônios simpáticos pós-ganglionares agem inibindo o músculo liso (músculo detrusor) em todo o corpo da bexiga e também agem excitando o músculo liso da região do trígono e o esfíncter uretral interno. O músculo detrusor é tonicamente inibido durante o enchimento da bexiga, e tal inibição impede a micção. A inibição do músculo detrusor é mediada pela ação da norepinefrina sobre os receptores β , enquanto a excitação do trígono e do esfíncter uretral interno é desencadeada pela ação da norepinefrina sobre os receptores α .

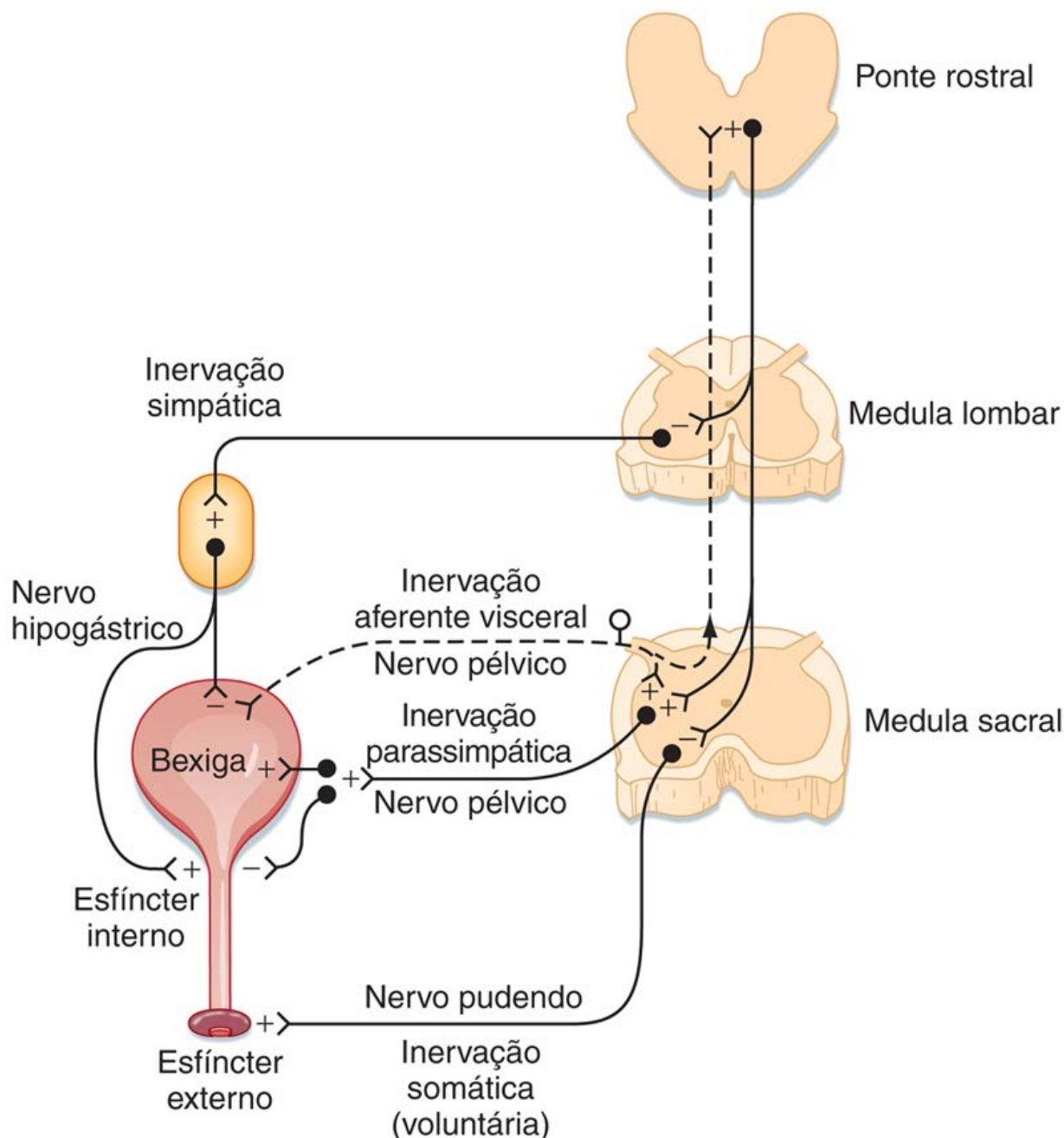


FIG. 11.3 Ilustração das Vias Descendentes e Eferentes para os Reflexos que Controlam a Bexiga. Para maior clareza, são mostradas somente algumas das principais vias envolvidas. (Redesenhada de Groat WC, Booth AM. In Dyck PJ, et al [eds]. *Peripheral Neuropathy*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984.)

O esfíncter externo da uretra também ajuda a controlar a micção. Esse esfíncter é um músculo estriado innervado pelos axônios motores nos nervos pudendos, que são nervos somáticos. Os motoneurônios estão localizados no núcleo de Onuf, no corno anterior da medula espinal sacral.

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que controlam a bexiga estão localizados na medula espinal sacral (segmentos S2 e S3 ou S3 e S4). Esses neurônios colinérgicos projetam-se através dos nervos pélvicos e se distribuem pelos gânglios no plexo pélvico e na parede vesical. Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares na parede vesical innervam o músculo detrusor, bem como o trígono e o esfíncter. A atividade parassimpática contrai o músculo detrusor e relaxa o trígono e o esfíncter interno. Essas ações resultam na micção. Alguns neurônios pós-ganglionares são colinérgicos, e os outros são purinérgicos (liberam ATP).

A micção é normalmente controlada pelo reflexo da micção (Fig. 11.3). Os mecanorreceptores na parede vesical são excitados pelo estiramento e pela contração dos músculos locais. Desse modo, à medida que a urina se acumula e distende a bexiga, os aferentes dos mecanorreceptores começam a efetuar descargas. A pressão intravesical é baixa durante o enchimento (5 a 10 cm H₂O), mas aumenta abruptamente quando a micção começa. A micção pode ser desencadeada reflexamente ou voluntariamente. Na micção reflexa, as fibras aferentes da bexiga excitam os neurônios que se projetam para o tronco encefálico e ativam o centro da micção na parte rostral da ponte (núcleo de Barrington). As projeções descendentes também inibem os neurônios pré-ganglionares simpáticos que impedem a micção. Quando ocorre um nível suficiente de atividade nessa via ascendente, a micção é desencadeada pelo centro da micção. Os comandos chegam à medula espinal sacral através de uma via reticulospinal. A atividade na projeção simpática para a bexiga é inibida, e as projeções parassimpáticas para a bexiga são ativadas. A contração do músculo na parede da bexiga causa vigorosa

atividade dos mecanorreceptores que inervam a parede vesical e, assim, ativa ainda mais a alça supraspinal. O resultado é o esvaziamento completo da bexiga.

Também existe uma via reflexa espinal para a micção. Essa via é operacional nos recém-nascidos. No entanto, com o crescimento, as vias de controle supraspinais assumem o papel dominante no desencadeamento da micção. Depois da lesão medular, os seres humanos adultos perdem o controle da bexiga durante o período do choque espinal (incontinência urinária). À medida que a medula espinal se recupera do choque espinal, recupera-se certo grau de função vesical por causa da potencialização do reflexo da micção medular. No entanto, a bexiga tem aumento do tônus muscular e deixa de se esvaziar completamente. Essas circunstâncias frequentemente levam a infecções urinárias.

Centros Autônomos no Encéfalo

A influência sobre a eferência autônoma é mantida pelos centros autônomos, que consistem em redes locais de neurônios em várias regiões do encéfalo. O centro da micção na ponte, que acabou de ser discutido, é um exemplo. Existem muitos outros centros autônomos com funções diversas. Os centros vasomotores e vasodilatadores estão no bulbo, e os centros respiratórios estão no bulbo e na ponte. Talvez a maior concentração dos centros autônomos seja encontrada no hipotálamo.

O Hipotálamo e a Área Pré-Óptica

O hipotálamo faz parte do diencefalo. Alguns dos núcleos do hipotálamo são mostrados na [Figura 11.4](#). Localizadas anteriormente ao hipotálamo, estão as estruturas telencefálicas: a região pré-óptica e o septo, ambos os quais ajudam a regular a função autônoma. Os tratos de fibras importantes que atravessam o hipotálamo são o fórnice, o feixe prosencefálico medial e o trato mamilotalâmico. O fórnice é usado como ponto de referência para dividir o hipotálamo em zonas medial e lateral.

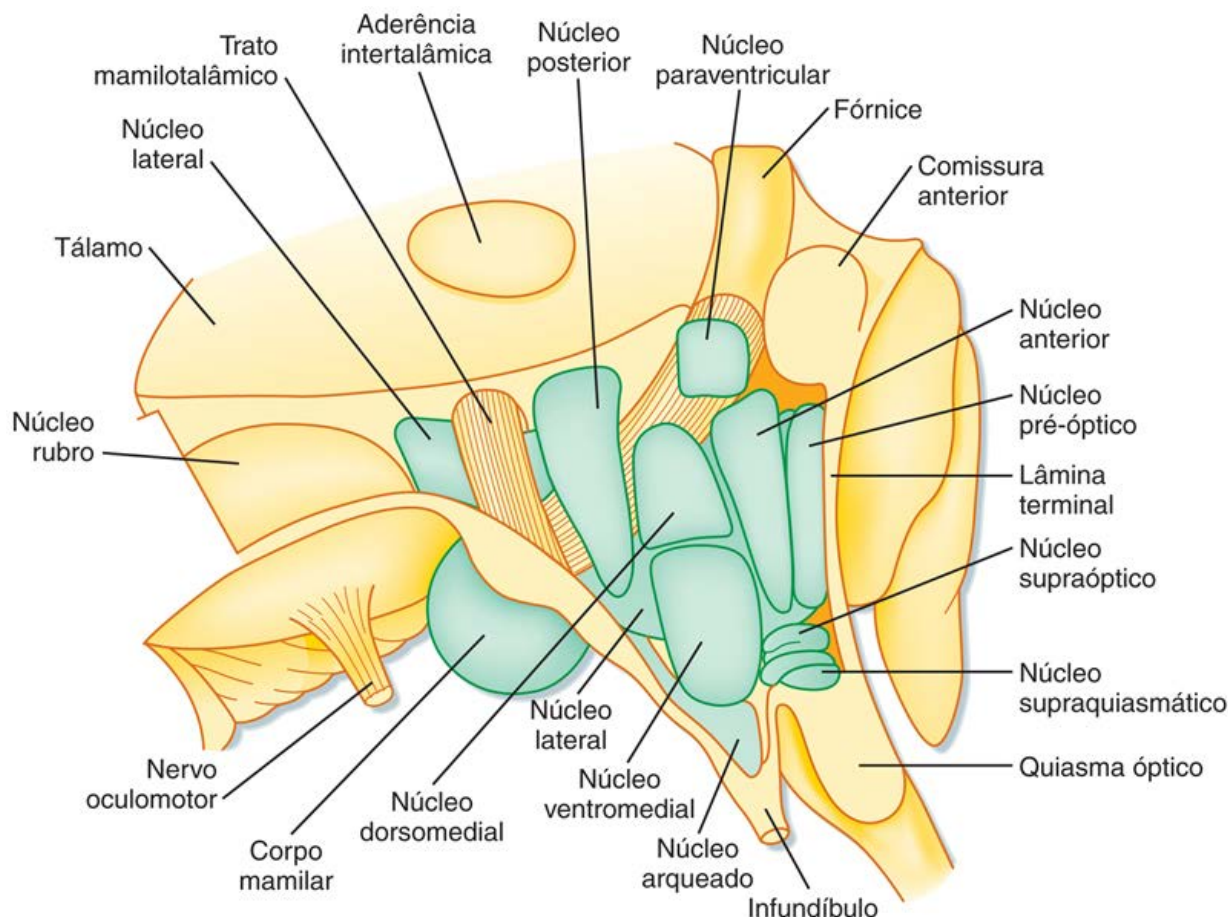


FIG. 11.4 Ilustração dos Principais Núcleos do Hipotálamo, Vista do Terceiro Ventrículo (Sagital). A parte anterior está à direita. (Redesenhada de Nauta WJH, Haymaker W. The Hypothalamus. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1969.)

O hipotálamo tem muitas funções. Uma discussão sobre o controle hipotalâmico da função endócrina é abordada no [Capítulo 41](#). Seu controle da função autônoma é enfatizado aqui. Em seu controle da função autônoma, o hipotálamo funciona de modo muito parecido com um sistema de controle, que é denominado na engenharia como servomecanismo, isto é, um sistema no qual um parâmetro fisiológico em particular é controlado através do uso de alças de retroalimentação negativas para manter o parâmetro em um ponto de ajuste ou valor determinado. Os exemplos a seguir ilustram esse princípio para a temperatura corporal, o peso corporal, e a adiposidade e a ingestão de água.

Regulação da Temperatura

Os animais homeotérmicos mantêm uma temperatura corporal central relativamente constante em situações de temperaturas ambientais flutuantes e de diferentes níveis de atividade corporal que causem produção endógena de calor. Essa capacidade baseia-se nas informações de três grupos principais de termorreceptores localizados na pele, no SNC e nas vísceras.

As informações sobre a temperatura externa são fornecidas pelos termorreceptores na pele. A temperatura corporal central é monitorada pelos neurônios termorreceptores centrais na área pré-óptica (e possivelmente na medula espinal), os quais monitoram a temperatura do sangue local. Os termorreceptores nas vísceras monitoram a temperatura nesses órgãos. Todos esses receptores fornecem informações à área pré-óptica (pelas vias descritas à frente) e a determinadas partes do hipotálamo, no qual essa informação é usada para manter constante a temperatura corporal central. Desse modo, a área pré-óptica e o hipotálamo agem em conjunto como um servomecanismo com um ponto de ajuste na temperatura corporal normal.

Embora os sinais de cada uma dessas fontes sejam integrados, sua importância relativa pode mudar dependendo da situação. Mudanças na temperatura ambiental provocam alterações mais rápidas e muito maiores na temperatura da pele do que no centro do corpo e, portanto, os receptores cutâneos provavelmente são o mecanismo inicial e mais frequentemente usado para compensar as mudanças externas de temperatura. Os termorreceptores centrais são mais importantes nas situações com causas internas de mudança de temperatura, como durante o exercício físico ou em que mudanças externas da temperatura sejam tão intensas ou prolongadas que a temperatura corporal central começa a mudar apesar dos sinais dos termorreceptores periféricos. Por fim, a alteração da temperatura corporal por ingestão de alimento ou líquidos quentes ou frios é detectada pelos termorreceptores viscerais.

Os sinais de erro (i. e., resfriamento ou aquecimento do corpo), que constituem um desvio do ponto de ajuste do servomecanismo, provocam respostas que tendem a restaurar a temperatura corporal ao ponto de ajuste. Essas respostas são mediadas pelos sistemas autônomo, somático e endócrino.

As situações envolvendo um resfriamento, por exemplo, desencadeiam várias respostas que aumentam a produção de calor (termogênese) e minimizam a perda de calor. A produção de calor aumenta por mecanismos que incluem a termogênese por tremores (contrações assíncronas dos músculos esqueléticos que aumentam a produção de calor) e a termogênese do tecido adiposo marrom (TAM) (na termogênese do TAM, a fosforilação oxidativa é desacoplada da síntese de ATP, o que permite que a energia liberada pela reação seja dissipada como calor), bem como o aumento dos níveis dos hormônios da tireoide, que leva ao aumento do metabolismo. A perda de calor reduz-se por vasoconstrição cutânea e piloereção. A piloereção é efetiva em animais com pelo, mas não nos humanos; nestes, o resultado é apenas uma “pele de galinha”. Além disso, ocorre taquicardia, que pode ajudar a fornecer metabólitos para serem usados na termogênese para os tecidos termogênicos (gordura e músculo) e ajudar a distribuir o calor gerado para o corpo todo. Finalmente, a percepção de estar com frio influencia a decisão de iniciar comportamentos voluntários, neste caso possivelmente colocar um casaco.

Geralmente, o aquecimento do corpo causa alterações na direção oposta. A atividade da glândula tireoide diminui, o que leva à redução da atividade metabólica e a uma menor produção de calor. A perda de calor aumenta pela sudorese, pela salivação (em alguns animais, mas não nos humanos) e pela vasodilatação cutânea (por causa da diminuição da atividade simpática). No entanto, novamente ocorre taquicardia, desta vez presumivelmente para permitir uma perfusão ótima da circulação cutânea para a dissipação do calor.

Os primeiros estudos identificaram a região pré-óptica e o hipotálamo anterior como centros de perda de calor, e o hipotálamo posterior como um centro de conservação de calor. Por exemplo, as lesões na região pré-óptica impedem a sudorese e a vasodilatação cutânea; e, se um indivíduo com uma lesão nessa região for colocado em um ambiente quente, desenvolve hipertermia. Inversamente, a estimulação elétrica do centro de perda de calor causa vasodilatação cutânea e inibe os tremores de frio. Diferentemente, as lesões na área dorsolateral ao corpo mamilar interferem com a produção e a conservação de calor, e podem causar hipotermia quando uma pessoa estiver em ambiente frio. A estimulação elétrica nessa região do encéfalo provoca tremores de frio.

Atualmente, são conhecidos muitos detalhes dos circuitos e dos processos fisiológicos subjacentes às respostas de regulação da temperatura, e eles indicam que a área pré-óptica e o núcleo hipotalâmico dorsomedial são componentes-chave na regulação da temperatura corporal. A área pré-óptica em particular parece ser o alvo das várias fontes de informações sensoriais. As informações sobre a temperatura cutânea são transmitidas pelos aferentes primários termossensíveis que fazem sinapse no corno posterior da medula espinal em neurônios que se projetam até o núcleo parabraquial no mesencéfalo caudal e o excitam. As informações de aferentes viscerais também são retransmitidas pelo núcleo solitário ao núcleo parabraquial. Os neurônios parabraquiais, por sua vez, excitam neurônios em uma parte específica da área pré-óptica, o núcleo mediano. Muitos neurônios do núcleo mediano também são sensíveis a mudanças locais da temperatura do sangue e contêm o receptor 3 (EP3) da prostaglandina E2 (PGE2), que medeia as respostas à febre (quadro “Na Prática Clínica”).

Desse modo, o núcleo pré-óptico mediano é o componente-chave do sistema do controle termorregulador, no qual são integradas informações de vários tipos de termorreceptores. A eferência desse núcleo é dirigida à área pré-óptica medial vizinha, que se projeta para regiões do bulbo rostral diretamente e por meio do núcleo hipotalâmico dorsomedial. O bulbo rostral tem neurônios de projeção que se projetam para o corno lateral da medula espinal, onde estão localizados neurônios simpáticos pré-ganglionares, e a atividade desses neurônios regula a termogênese do TAM e modula o tônus vasomotor

cutâneo. O bulbo rostral também se projeta para o corno anterior da medula espinal, que contém os motoneurônios somáticos que contraem o músculo esquelético e, assim, produzem os tremores de frio.



Na clínica

Pode-se pensar na febre que acompanha algumas infecções como uma elevação do ponto de ajuste para a temperatura corporal. Essa elevação pode ser causada pela liberação de pirogênicos por microrganismos ou por células que medeiam a resposta inflamatória. O efeito do pirogênio em elevar o ponto de ajuste é mediado primariamente pela ação da ligação da prostaglandina PGE2 aos receptores EP3 nos neurônios na área pré-óptica. A PGE2 é liberada pelos tecidos periféricos e pelos vasos sanguíneos que irrigam a área pré-óptica. A ligação da PGE2 aos receptores EP3 causa uma redução da atividade dos neurônios pré-ópticos. Essa redução de atividade neuronal leva ao aumento da produção de calor por meio dos tremores de frio e da termogênese do TAM e à conservação de calor por vasoconstrição cutânea, cujo efeito combinado é elevar a temperatura corporal. As evidências desse mecanismo de produção de febre incluem os estudos nos quais a injeção de PGE2 na área pré-óptica induziu febre e outros nos quais a deleção seletiva do receptor EP3 a partir dos neurônios pré-ópticos aboliu a capacidade das injeções de PGE2 de induzirem febre.

Regulação da Ingestão de Alimentos e do Peso Corporal

A homeostase energética é crucial para a sobrevivência do animal. O desafio é que a maioria das células precisa de um fornecimento contínuo de nutrientes para funcionarem, mas a maioria dos animais não come constantemente; em vez disso, tem refeições periódicas. Por causa disso, para obter a homeostase energética, o comportamento alimentar é controlado por muitos fatores, que operam a curto prazo para controlar a ingestão e a longo prazo para controlar o peso corporal a fim de garantir depósitos suficientes de energia. Fatores tanto hedônicos quanto homeostáticos estão envolvidos; entretanto, neste capítulo, o foco está nos últimos por causa do papel central que o hipotálamo desempenha na homeostase energética.

A curto prazo, a alimentação é controlada por alguns mecanismos. Em primeiro lugar, a parede gástrica tem receptores de estiramento que sinalizam distensão à medida que o alimento enche o estômago. Esses sinais são transmitidos pelos aferentes do nervo vago ao núcleo solitário no bulbo. Daí a informação é retransmitida a várias áreas encefálicas, inclusive o hipotálamo, diretamente ou por meio de uma retransmissão no núcleo parabraquial, para organizar as respostas autônomas ao material ingerido, e ao tálamo e ao córtex para a conscientização da plenitude do estômago. No hipotálamo, os núcleos paraventricular, dorsomedial e arqueado e o hipotálamo lateral são os principais alvos desses sinais.

Os aferentes sensoriais também detectam as concentrações de glicose e lipídeos nos intestinos e na circulação porta hepática, e enviam essa informação ao núcleo solitário e, daí, ao hipotálamo de modo semelhante ao que se descreveu para os receptores de estiramento. Além disso, o estômago e o intestino liberam vários hormônios em resposta à alimentação, tais como a colecistocinina, o peptídeo YY, o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e a grelina. As células hipotalâmicas têm receptores para muitos desses hormônios e podem ser influenciadas diretamente por eles. Além disso, células em outras áreas encefálicas têm receptores para esses hormônios e, desse modo, podem fornecer uma via indireta ao hipotálamo. Uma de tais regiões é a área postrema, que fica imediatamente dorsal ao núcleo solitário e se projeta para ele. A área postrema não é protegida pela barreira hematoencefálica (é um dos órgãos periventriculares), e seus neurônios reagem à colecistocinina e ao GLP-1, o que leva à diminuição da ingestão de alimentos.

O controle do peso corporal a longo prazo é influenciado por muitos fatores e envolve a interação dos sistemas nervoso e endócrino. Nesta seção, o foco é o papel do hipotálamo e seu controle do sistema nervoso autônomo, o que mostra mais um exemplo de como o hipotálamo faz parte de um servomecanismo. Neste caso, o parâmetro controlado é a adiposidade. Mais detalhes sobre o papel do sistema endócrino podem ser encontrados nos [Capítulo 38](#) e [40](#).

Os estudos iniciais nos quais pesquisadores usaram lesões e estimulação elétrica forneceram evidências de que os hipotálamos ventromedial e ventrolateral estão envolvidos na homeostase energética. Uma lesão na região ventromedial causa aumento da ingestão de alimentos (hiperfagia), o que resulta em obesidade, enquanto a estimulação elétrica da mesma região diminui o impulso alimentar. Também se mostrou que essas lesões alteram a atividade autônoma, aumentando o tônus parassimpático e diminuindo o simpático, ambas as ações levando a altos níveis de insulina no sangue, o que, por sua vez, promove a conservação e o armazenamento de energia ([Cap. 38](#)). Essas observações levaram à ideia de que o hipotálamo ventromedial contém um centro da saciedade. No entanto, uma interpretação alternativa é que a variável primária controlada possa não ser simplesmente o comportamento alimentar em si, mas o peso corporal e, ainda mais especificamente, os níveis de gordura corporal (adiposidade). Desse modo, a modulação do comportamento alimentar pode ser apenas uma das várias ações usadas para manter o ponto de ajuste do peso corporal. A evidência para isso é que, embora as lesões causem um período inicial de ganho de peso dinâmico, no qual está presente a hiperfagia, isso é seguido por um período estático, no qual o peso mais alto é mantido sem hiperfagia. Além disso, os animais com uma lesão no hipotálamo ventromedial que são alimentados com uma quantidade fixa (normal) de alimento para impedir a hiperfagia não obstante tornam-se obesos, o que implica mudanças na regulação de outros processos metabólicos. Por fim, demonstrou-se que as lesões do hipotálamo ventromedial alteram os níveis de gasto de energia.

Diferentemente das lesões do hipotálamo ventromedial, as lesões do hipotálamo lateral suprimem a ingestão de alimentos (hipofagia) e levam a uma diminuição do peso corporal; na verdade, os animais podem morrer de inanição

depois de tais lesões. Inversamente, a estimulação elétrica do feixe prosencefálico medial no hipotálamo lateral provoca um comportamento explorador e comilância se houver alimento presente. Essa estimulação também oferece uma recompensa dependente de dopamina que medeia os efeitos de incentivo das recompensas naturais (alimento, sexo), bem como os efeitos gratificantes da maioria dos medicamentos dos quais se faz uso abusivo. Essas observações levaram à suposição de que o hipotálamo lateral contenha um centro da alimentação. Essa interpretação, contudo, é complicada pelo fato de que os axônios dopaminérgicos dos neurônios da substância negra passam em localização imediatamente lateral ao hipotálamo lateral em seu trajeto para o estriado e, portanto, a perda ou a estimulação dessas fibras poderia ser responsável pelos efeitos produzidos nesses experimentos. No entanto, sabe-se hoje que os neurônios hipotalâmicos laterais sintetizam peptídeos, como a orexina, que afetam o comportamento alimentar e, portanto, o hipotálamo lateral provavelmente tem um papel na homeostase energética.

Em estudos mais recentes, os pesquisadores identificaram vários hormônios e neuropeptídeos envolvidos na alimentação e no controle do peso corporal, e muitas das interações entre os sistemas endócrino e nervoso subjacentes à homeostase energética foram esclarecidas.

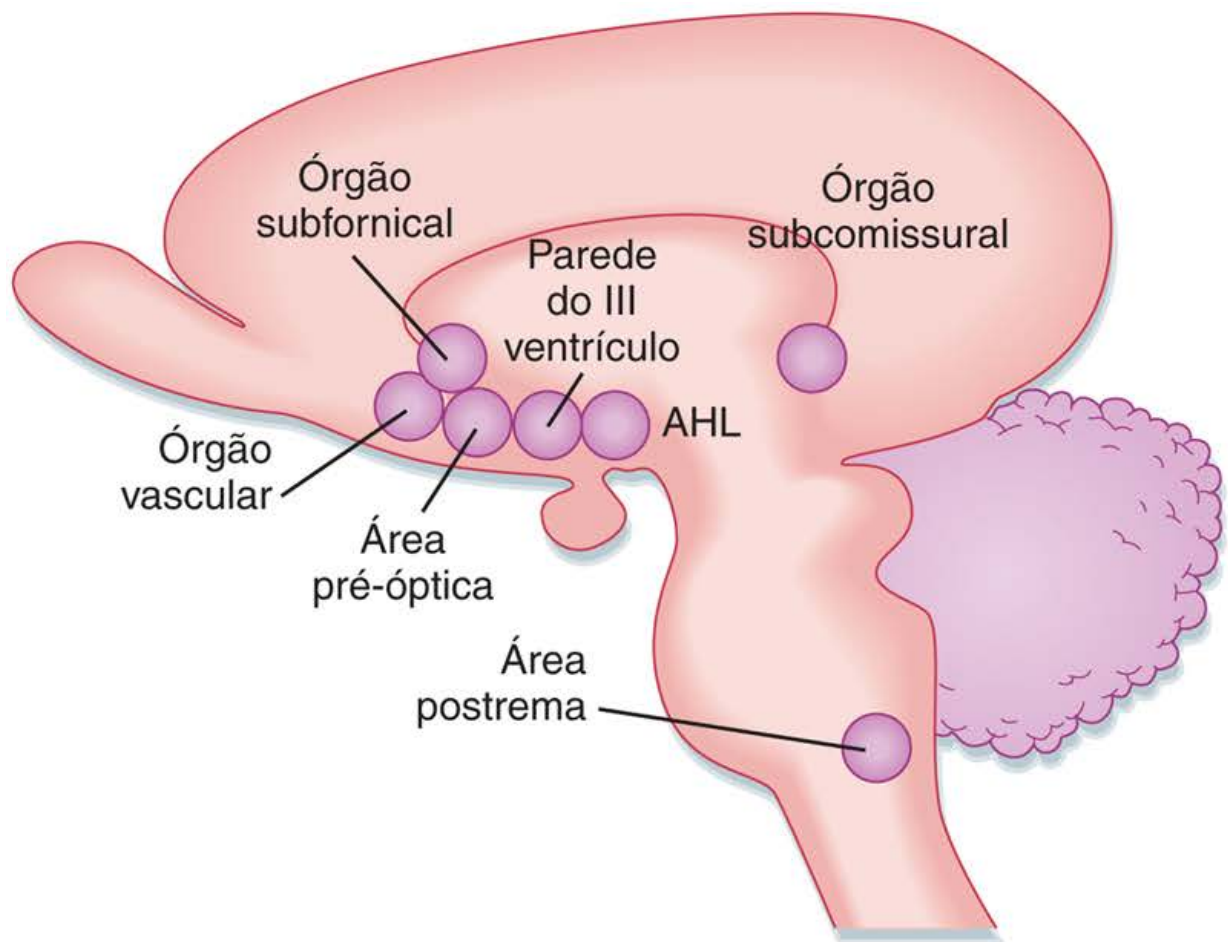
Nos indivíduos normais, os níveis sanguíneos de insulina correlacionam-se com a adiposidade (além de variarem agudamente com os níveis sanguíneos de glicose e outras substâncias). De modo semelhante, o nível de proteína leptina, um hormônio liberado pelos adipócitos (primariamente os que formam tecido adiposo branco), correlaciona-se com a adiposidade. Altos níveis de leptina inibem a ingestão de alimentos e estimulam os processos catabólicos, inclusive a perda de tecido adiposo, enquanto baixos níveis de leptina desencadeiam ações inversas. De modo semelhante, altos níveis de insulina promovem os processos de armazenamento de energia.

A capacidade da leptina e da insulina de regular o peso corporal está ligada às suas ações sobre o hipotálamo, particularmente sobre o núcleo arqueado, cujos neurônios expressam receptores para ambos os hormônios (Cap. 40). Foram identificadas duas classes de neurônios do núcleo arqueado que respondem à leptina e à insulina. Os neurônios que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado com a cocaína e a anfetamina (CART) são estimulados pela leptina e a insulina, e sua atividade leva ao aumento do catabolismo. Diferentemente, a atividade de um segundo grupo de neurônios, aqueles que expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao gene agouti (AgRP), desencadeia processos anabólicos, mas é inibida pela leptina e pela insulina. Desse modo, o aumento dos níveis de gordura corporal leva a níveis altos de leptina e insulina, o que, por sua vez, (1) aumenta a atividade dos neurônios que expressam POMC e CART, levando ao aumento do catabolismo, e (2) diminui a atividade dos neurônios que expressam NPY e AgRP, levando à diminuição do anabolismo; ambos atuam no retorno dos níveis de gordura corporal ao seu ponto de ajuste. Baixar os níveis corporais de gordura resultaria em uma sequência de eventos oposta à que acabou de ser descrita para aumentar os níveis de gordura corporal até seu nível original ou ponto de ajuste.

A alça eferente que medeia as ações desses grupos de neurônios do núcleo arqueado ainda não foi inteiramente decifrada. No entanto, a projeção do núcleo arqueado para o núcleo paraventricular do hipotálamo parece ser um passo importante na via. Os neurônios paraventriculares contêm ocitocina. Muitos deles projetam-se para a hipófise posterior e estão envolvidos na lactação e nas contrações uterinas durante o trabalho de parto (Cap. 43). No entanto, os neurônios paraventriculares envolvidos na regulação do peso corporal são um subgrupo distinto de neurônios que se projetam para o tronco encefálico e para a medula espinal, provavelmente fazendo sinapse com os núcleos autônomos e pré-autônomos que controlam as fibras vagais parassimpáticas para o pâncreas, que atuam estimulando a liberação de insulina, e as fibras simpáticas, que atuam inibindo sua liberação.

Regulação da Ingestão de Água

A ingestão de água também depende de um servomecanismo. A ingestão de líquidos é influenciada pela osmolalidade e pelo volume sanguíneos (Fig. 11.5).



A

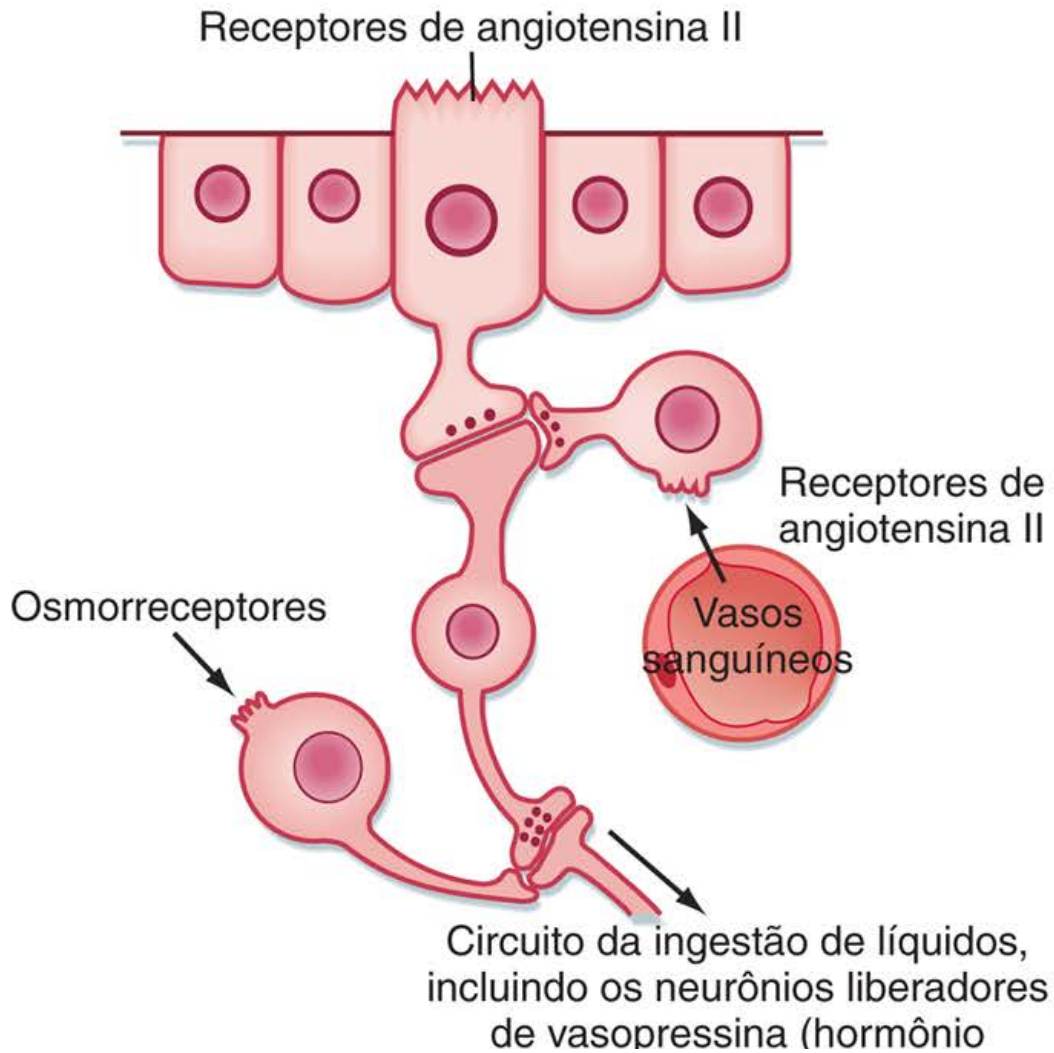


FIG. 11.5 A, Estruturas supostamente envolvidas na regulação da ingestão de água em ratos. AHL, área hipotalâmica lateral. B, Circuitos neurais que sinalizam mudanças na osmolalidade e no volume do sangue. (A, Redesenhada de Shepherd GM. Neurobiology. New York: Oxford University Press; 1983.)

Com privação de água, o líquido extracelular torna-se hiperosmótico, o que, por sua vez, faz com também que o líquido intracelular se torne hiperosmótico. O encéfalo contém neurônios que servem de osmorreceptores para detecção de aumentos da pressão osmótica do líquido extracelular (Cap. 35). Os osmorreceptores parecem estar localizados no órgão vascular da lâmina terminal, que é um órgão periventricular. Os órgãos periventriculares circundam os ventrículos cerebrais e não possuem barreira hematoencefálica. O órgão subfornical e o órgão vascular estão envolvidos na sede.

A privação de água também causa diminuição do volume sanguíneo, que é detectada pelos receptores localizados no lado de baixa pressão do sistema cardiovascular, incluindo o átrio direito do coração (Cap. 17). Além disso, a diminuição do volume sanguíneo desencadeia a liberação de renina pelos rins. A renina decompõe o angiotensinogênio em angiotensina I, que é então hidrolisada a angiotensina II (Cap. 34). Esse peptídeo estimula a ingestão de líquidos por uma ação sobre os receptores de angiotensina II em outro dos órgãos periventriculares, o órgão subfornical. A angiotensina II também causa vasoconstrição e liberação de aldosterona e hormônio antidiurético (HAD).

A ingestão insuficiente de água geralmente é um problema maior do que a sua ingestão excessiva. No entanto, quando ingerida mais do que o necessário, ela é facilmente eliminada pela inibição da liberação do HAD dos neurônios do núcleo supraóptico em suas terminações na hipófise posterior (Cap. 41). Como já foi mencionado, os sinais que inibem a liberação de HAD incluem o aumento do volume sanguíneo e a diminuição da osmolalidade do líquido extracelular. Outras áreas do hipotálamo, particularmente a região pré-óptica e o hipotálamo lateral, ajudam a regular a ingestão de água, assim como várias estruturas fora do hipotálamo.

Outras Estruturas de Controle Autônomo

Várias regiões do prosencéfalo que não o hipotálamo também têm um papel no controle autônomo. Essas regiões são o núcleo central da amígdala e o núcleo do leito da estria terminal, bem como algumas áreas do córtex cerebral. As informações chegam das vísceras a esses centros autônomos superiores através de um sistema ascendente que envolve o núcleo do trato solitário, o núcleo parabraquial, a substância cinzenta periaquedutal e o hipotálamo. As vias descendentes que ajudam a controlar a atividade autônoma originam-se em estruturas como o núcleo paraventricular do hipotálamo, o grupo A5 de células noradrenérgicas, o bulbo ventrolateral rostral, e os núcleos da rafe e estruturas adjacentes do bulbo ventromedial.

Influências Neurais sobre o Sistema Imune

O estresse ambiental pode causar imunossupressão, na qual o número de linfócitos T auxiliares e a atividade dos linfócitos NK (natural killer) reduzem-se. A imunossupressão pode até ser decorrente de condicionamento clássico. Um mecanismo para tal efeito envolve a liberação de fator liberador de corticotropina do hipotálamo. O fator liberador de corticotropina causa a liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) da hipófise; a liberação de ACTH estimula a secreção de corticosteroides da suprarrenal, o que causa imunossupressão (Cap. 43). Outros mecanismos são as ações neurais diretas sobre o tecido linfoide. O sistema imune também pode influenciar a atividade neural.

Pontos-Chave

1. O sistema nervoso autônomo controla o músculo liso, o músculo cardíaco e as glândulas. Ajuda a manter a homeostase e coordena as respostas aos estímulos externos. Tem componentes sensorial e motor, e o componente motor consiste nas divisões simpática e parassimpática. O sistema nervoso entérico frequentemente é considerado parte da divisão autônoma do sistema nervoso, mas se relaciona especificamente com o controle do trato gastrointestinal.
2. As vias motoras autônomas têm neurônios pré e pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares residem no SNC, enquanto os neurônios pós-ganglionares situam-se nos gânglios periféricos. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos localizam-se na região toracolombar da medula espinal, e os neurônios pós-ganglionares simpáticos localizam-se nos gânglios paravertebrais e pré-vertebrais. Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos são encontrados nos núcleos dos nervos cranianos ou na parte sacral da medula espinal. Os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos residem nos gânglios localizados nos órgãos-alvo ou perto deles.
3. As fibras aferentes autônomas inervam receptores sensoriais nas vísceras. A maioria funciona ativando reflexos; para algumas, a ativação também leva a sensações experimentadas conscientemente.
4. O sistema nervoso entérico inclui os plexos mioentérico e submucoso da parede do trato gastrointestinal. O plexo mioentérico regula a motilidade, e o plexo submucoso regula o transporte e secreção de íons e água.
5. Os neurotransmissores nas sinapses dos neurônios pré-ganglionares nos gânglios autônomos incluem a acetilcolina (que atua nos receptores nicotínicos e muscarínicos) e alguns neuropeptídeos. Os interneurônios

nos gânglios liberam catecolaminas. A norepinefrina (que atua sobre os receptores adrenérgicos) é o neurotransmissor em geral liberado pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos; também são liberados neuropeptídeos. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríferas liberam acetilcolina. Os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos também liberam acetilcolina (que atua sobre os receptores muscarínicos).

6. A pupila é controlada reciprocamente pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático. A atividade simpática causa dilatação pupilar (midríase); a atividade parassimpática causa constrição pupilar (miose).
7. O esvaziamento da bexiga depende de eferência parassimpática durante o reflexo da micção. A constrição simpática do esfíncter interno da uretra impede a micção. O reflexo de micção é desencadeado pelos receptores de estiramento e controlado, nos adultos normais, por um centro da micção na ponte.
8. O hipotálamo contém muitos núcleos que têm várias funções relacionadas com a regulação das funções corporais básicas, como a temperatura e o peso corporais e a ingestão de líquidos.
9. O objetivo da função hipotalâmica é manter a homeostase de parâmetros fisiológicos fundamentais atuando como um servomecanismo. O hipotálamo recebe informações sobre parâmetros fisiológicos específicos e usa tais informações para manter cada um desses parâmetros em um ponto de ajuste específico. Faz isso por meio de vários mecanismos. Este capítulo ilustra como ele mantém a homeostase por meio de seu controle do sistema autônomo.

Leituras Adicionais

Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R1207–R1228.

Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36:199–211.

Squire L, Berg D. *Fundamental Neuroscience*. 4th ed. New York: Academic Press; 2012.

SEÇÃO 3

Músculo

Eri James M. Watras

Capítulo 12: Fisiologia do Músculo Esquelético

Capítulo 13: Músculo Cardíaco

Capítulo 14: Músculo Liso

Fisiologia do Músculo Esquelético

Objetivos de aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Descreva a organização do músculo esquelético incluindo as características/proteínas estruturais dentro da fibra do músculo esquelético que ligam os elementos contráteis à matriz extracelular e ao osso para efetuar o movimento. Ao descrever as várias ligações, identifique as condições congênitas que comumente afetam as estruturas particulares e como elas podem contribuir para uma miopatia.
2. Descreva os mecanismos moleculares pelos quais um potencial de ação no neurônio motor α no corno ventral da coluna vertebral pode levar à contração de um músculo esquelético.
3. Descreva os mecanismos pelos quais a força da contração do músculo esquelético aumenta.
4. Compare os tipos de fibras musculares esqueléticas em termos de padrão de recrutamento, características metabólicas, características contráteis e, portanto, sua adequação para os vários tipos de atividade.
5. Discuta as vias de sinalização que contribuem para a expressão do fenótipo do músculo de contração lenta versus o fenótipo do músculo de contração rápida.
6. Descreva as vias gerais de sinalização que contribuem para a hipertrofia ou a atrofia.
7. Discuta os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da fadiga muscular.
8. Descreva os mecanismos subjacentes ao reflexo monossináptico.
9. Discuta as curvas de comprimento-tensão e as curvas de força-velocidade para o músculo esquelético, incluindo as bases moleculares de ambas as curvas.

Fisiologia do Músculo Esquelético

As células musculares são altamente especializadas na conversão de energia química em energia mecânica. Especificamente, as células musculares usam a energia do trifosfato de adenosina (ATP) para gerar força e/ou realizar um trabalho. Devido ao fato do trabalho desempenhado pelas células musculares poder ser variado (como locomoção, bombeamento de sangue ou peristaltismo), surgiram, no decorrer do processo evolutivo, vários tipos de músculos. Os principais tipos de músculo são: o músculo esquelético, o músculo cardíaco e o músculo liso.

O músculo esquelético age sobre o esqueleto. Nos membros, por exemplo, o músculo esquelético atua em uma articulação, propiciando, assim, uma ação de alavanca e consequente movimento do esqueleto. Além disso, o músculo esquelético está sob controle voluntário (i. e., sua contração é controlada pelo sistema nervoso central) e desempenha um papel fundamental em numerosas atividades, como manutenção da postura, locomoção, fala e respiração. Quando observado ao microscópio, o músculo esquelético exibe estrias transversais (em intervalos de 2 a 3 μm) que resultam de um

arranjo altamente organizado de moléculas de actina e de miosina, estas localizadas dentro das células musculares esqueléticas. Portanto, o músculo esquelético é classificado como um músculo estriado. O coração é composto de músculo estriado cardíaco e, embora também seja um músculo estriado, é um músculo involuntário (i. e, controlado por um marca-passo intrínseco e modulado pelo sistema nervoso autônomo). O músculo liso (o qual não apresenta as estriações evidentes no músculo esquelético e cardíaco) é um músculo involuntário encontrado tipicamente em órgãos ocos como o intestino e os vasos sanguíneos. Nos três tipos de músculos, a força de contração é gerada pela interação de moléculas de actina e miosina em um processo que requer uma transitória elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular.

Neste capítulo, a atenção é direcionada aos mecanismos moleculares envolvidos na contração do músculo esquelético. Os mecanismos que regulam a força de contração também serão abordados. Para um melhor entendimento desses mecanismos, é importante primeiro examinar a organização básica do músculo esquelético.

Organização do Músculo Esquelético

A [Figura 12.1](#) ilustra os músculos esqueléticos que agem na articulação do cotovelo. Os músculos são ligados ao osso de cada lado da articulação. O ponto de ligação mais próximo da coluna vertebral (proximal) é chamado de origem, enquanto o ponto de ligação no lado mais distante da articulação (distal) é chamado de inserção. Estes pontos de fixação são estabelecidos através de tendões (tecido conjuntivo) nas extremidades do músculo. Observe que o ponto de inserção está próximo à articulação do cotovelo, o que permite uma ampla faixa de movimento. Observe também que a articulação é atravessada por um músculo flexor de um lado e um músculo extensor no lado oposto da articulação. Assim, a contração do músculo flexor (músculo bíceps na [Fig. 12.1](#)) resulta em uma diminuição do ângulo da articulação do cotovelo (aproximando o antebraço do ombro), enquanto a contração do músculo extensor (músculo tríceps na [Fig. 12.1](#)) resulta no movimento inverso (estendendo o braço).

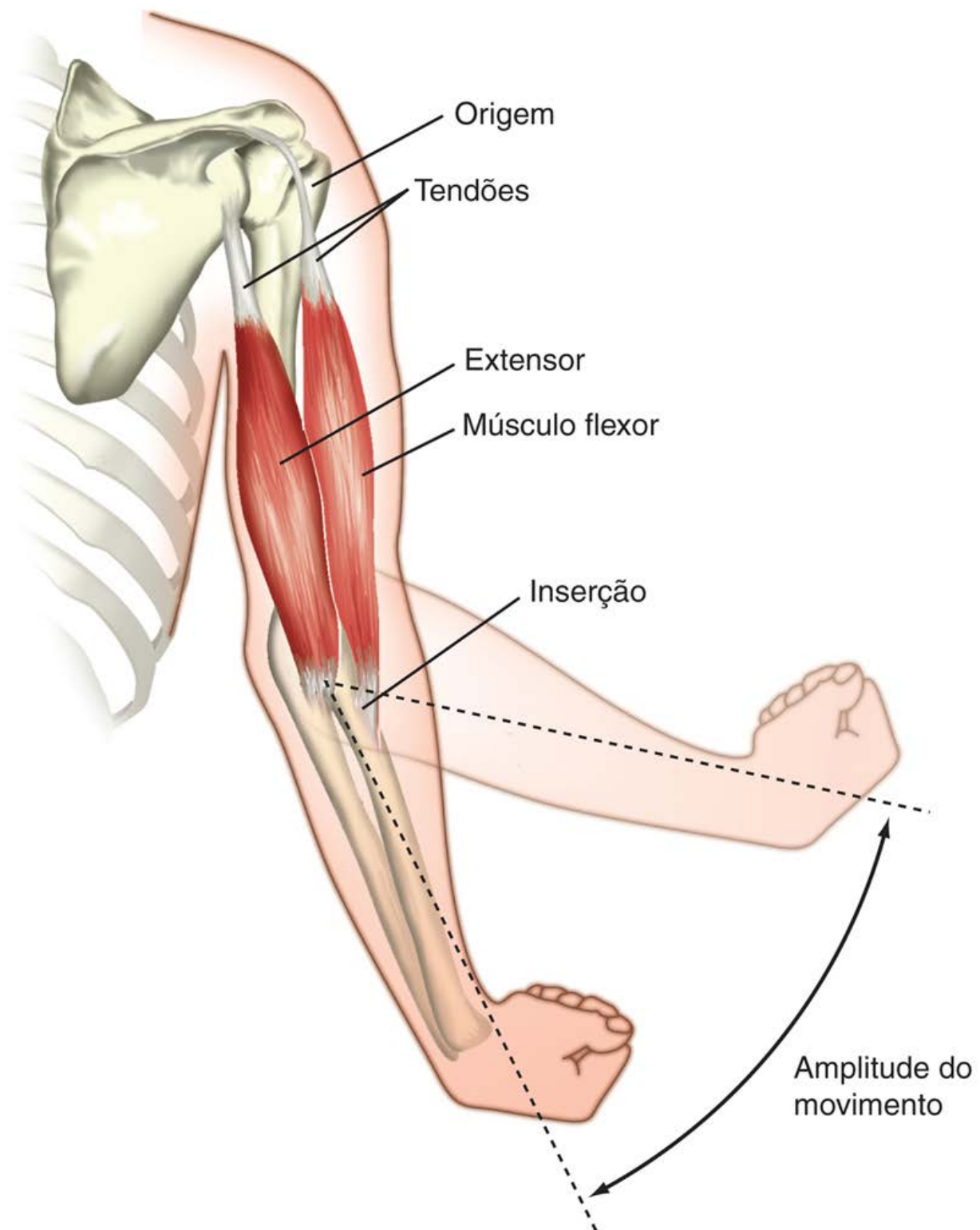


FIG. 12.1 O Músculo Esquelético Se Prende ao Esqueleto por Meio de Tendões e Normalmente Cruza uma Articulação. Os pontos proximal e distal de fixação do tendão são denominados origem e inserção, respectivamente. Observe que a inserção está perto da articulação, o que permite uma ampla gama de movimento. Observe também que os músculos esqueléticos abrangem ambos os lados da articulação, o que permite tanto a flexão quanto a extensão do antebraço.

A estrutura básica do músculo esquelético é mostrada na [Figura 12.2](#). Cada músculo é composto por inúmeras células chamadas de fibras musculares. Uma camada de tecido conjuntivo chamada de endomísio rodeia cada uma dessas fibras. As fibras musculares individuais são então agrupadas em fascículos, que são rodeados por outra camada de tecido conjuntivo, esta denominada perimísio. Dentro do perimísio encontram-se os vasos sanguíneos e os nervos que suprem as fibras musculares individuais. Finalmente, os fascículos são unidos para formar o músculo. A bainha de tecido conjuntivo que rodeia o músculo é chamada de epimísio. Nas extremidades do músculo, as camadas de tecido conjuntivo se juntam para formar um tendão, que adere o músculo ao esqueleto. A junção miotendínea é uma região especializada do tendão onde as extremidades das fibras musculares se interdigitam com o tendão para transmitir a força de contração do músculo para o tendão, levando ao movimento do esqueleto (discutido mais adiante nesta seção). O tendão e as camadas de tecido

conjuntivo são compostos principalmente por fibras colágenas e elásticas, e contribuem para a tensão passiva do músculo evitando danos às fibras musculares no caso de estiramento excessivo ou contração.

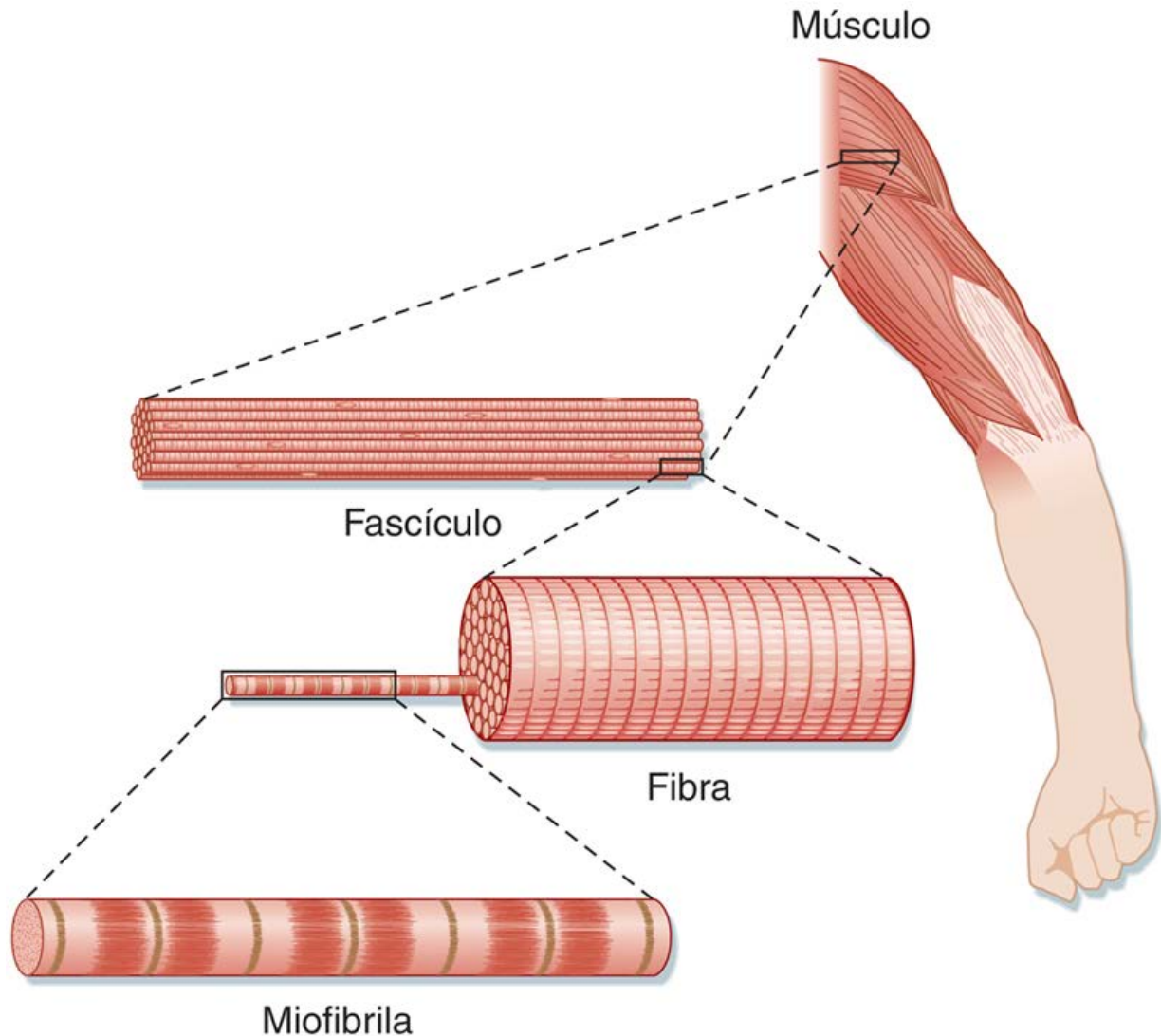
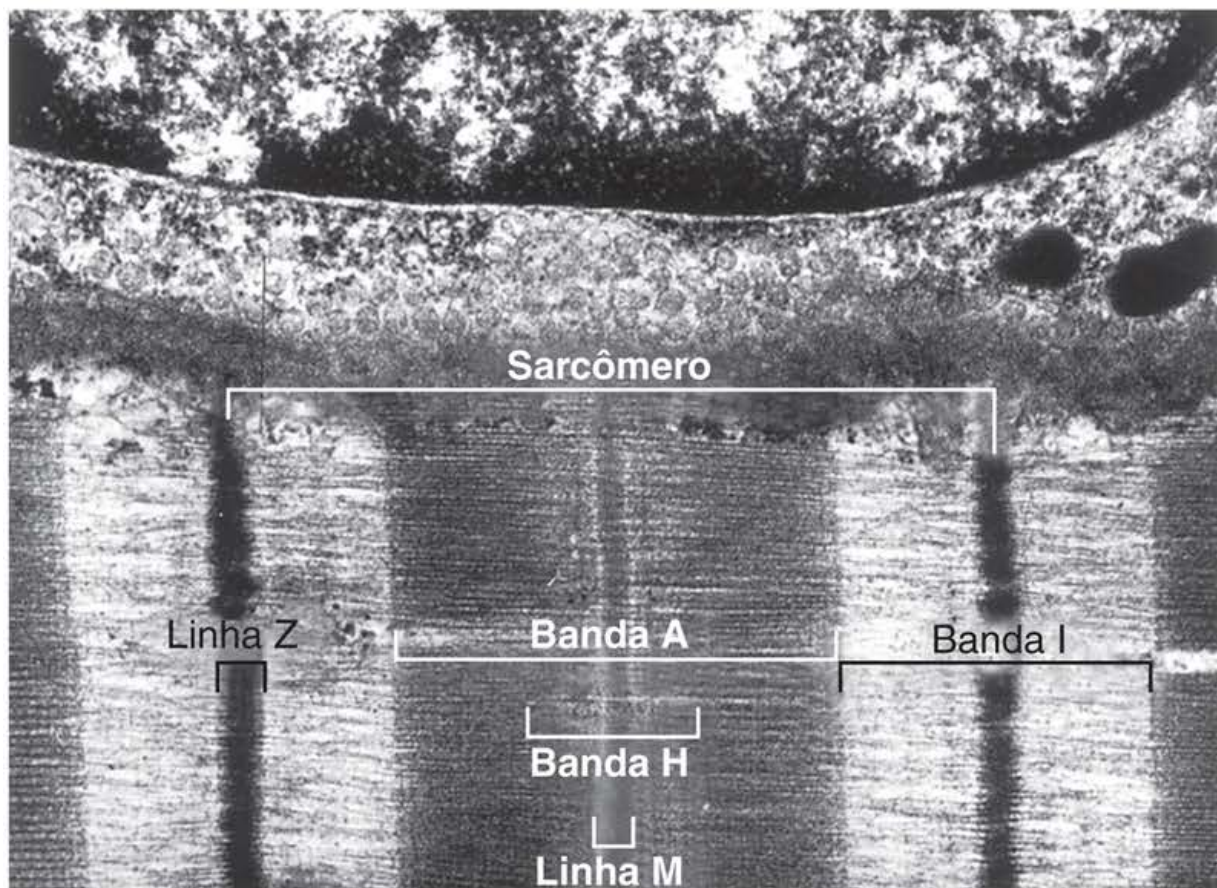


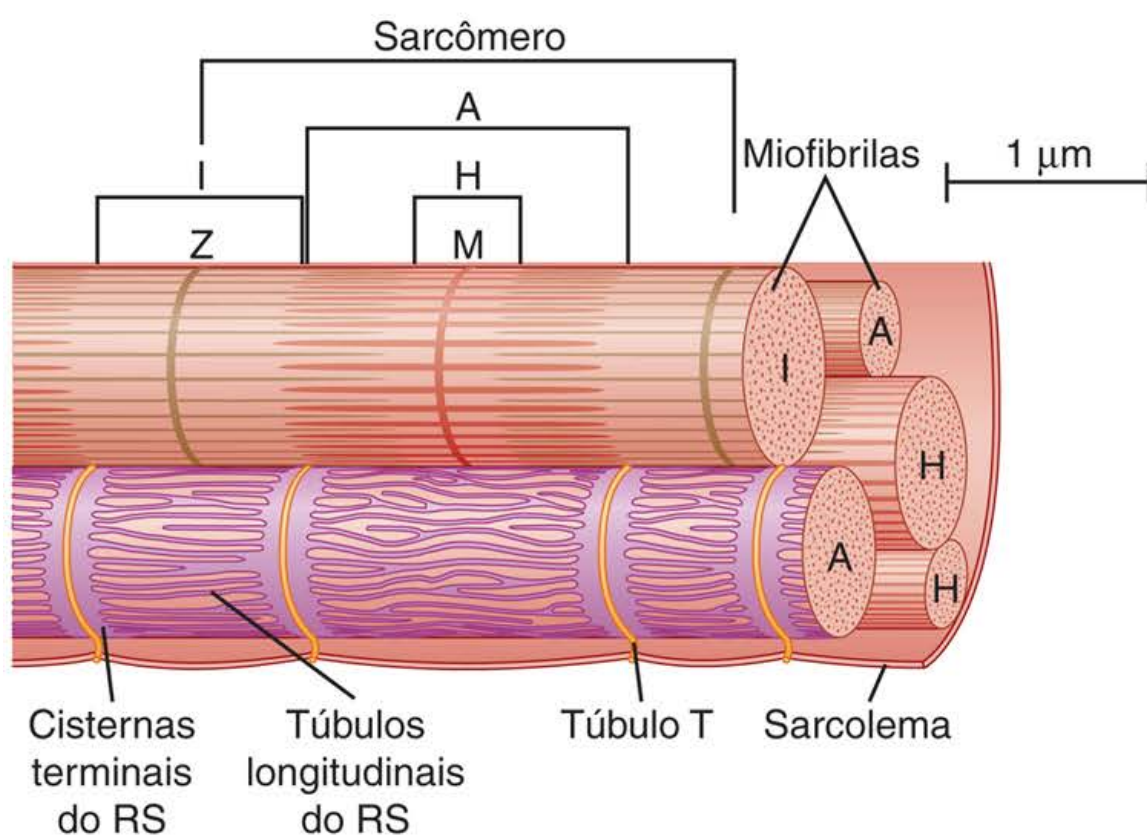
FIG. 12.2 O músculo esquelético é composto por feixes de fibras musculares; cada um destes feixes é chamado de fascículo. Uma fibra muscular constitui uma célula individual do músculo e contém feixes de miofibrilas. As estrias são decorrentes do arranjo dos filamentos espessos e finos. Veja o texto para detalhes. (Redesenhado de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. 10th ed Philadelphia: Saunders; 1975.)

As células musculares esqueléticas individuais são estreitas (≈ 10 a $80 \mu\text{m}$ de diâmetro), mas podem ser extremamente longas (até 25 cm de comprimento). Cada fibra do músculo esquelético contém feixes de filamentos, chamados de miofibrilas, que correm ao longo do eixo da célula. As estrias resultam de um padrão de repetição nas miofibrilas. Especificamente, é a disposição regular de filamentos grossos e finos dentro destas miofibrilas, em conjunto com o alinhamento bem organizado de miofibrilas adjacentes, que dá origem à aparência estriada do músculo esquelético. As estrias podem ser observadas nas fibras musculares intactas e nas miofibrilas.

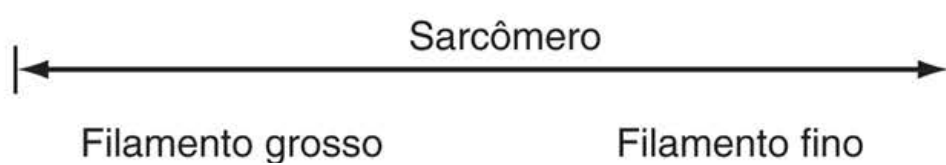
A miofibrila pode ser dividida longitudinalmente em sarcômeros (Fig. 12.3). O sarcômero é delimitado por duas linhas escuras chamadas de linhas Z e representa a unidade contrátil que se repete no músculo esquelético. O comprimento médio de um sarcômero é de $2 \mu\text{m}$. Em ambos os lados da linha Z, há uma banda clara (banda I), que contém filamentos finos, compostos principalmente pela proteína actina. A área entre as duas bandas I dentro de um sarcômero é a banda A, que contém filamentos espessos, compostos principalmente da proteína miosina. Os filamentos finos de actina se estendem desde a linha Z em direção ao centro do sarcômero e se sobrepõem a uma porção dos filamentos espessos. A área escura na extremidade da banda A representa esta região de sobreposição entre filamentos espessos e finos. Uma área clara no centro do sarcômero é chamada de banda H. Esta área, por sua vez, representa a porção da banda A que contém filamentos espessos de miosina, mas nenhum filamento fino de actina. Logo, os filamentos finos de actina se estendem desde a linha Z até a borda da banda H e se sobrepõem a uma porção do filamento espesso na banda A. Uma linha escura chamada de linha M é evidente no centro do sarcômero e inclui as proteínas que parecem ser fundamentais para a organização e o alinhamento dos filamentos espessos do sarcômero.



A



B



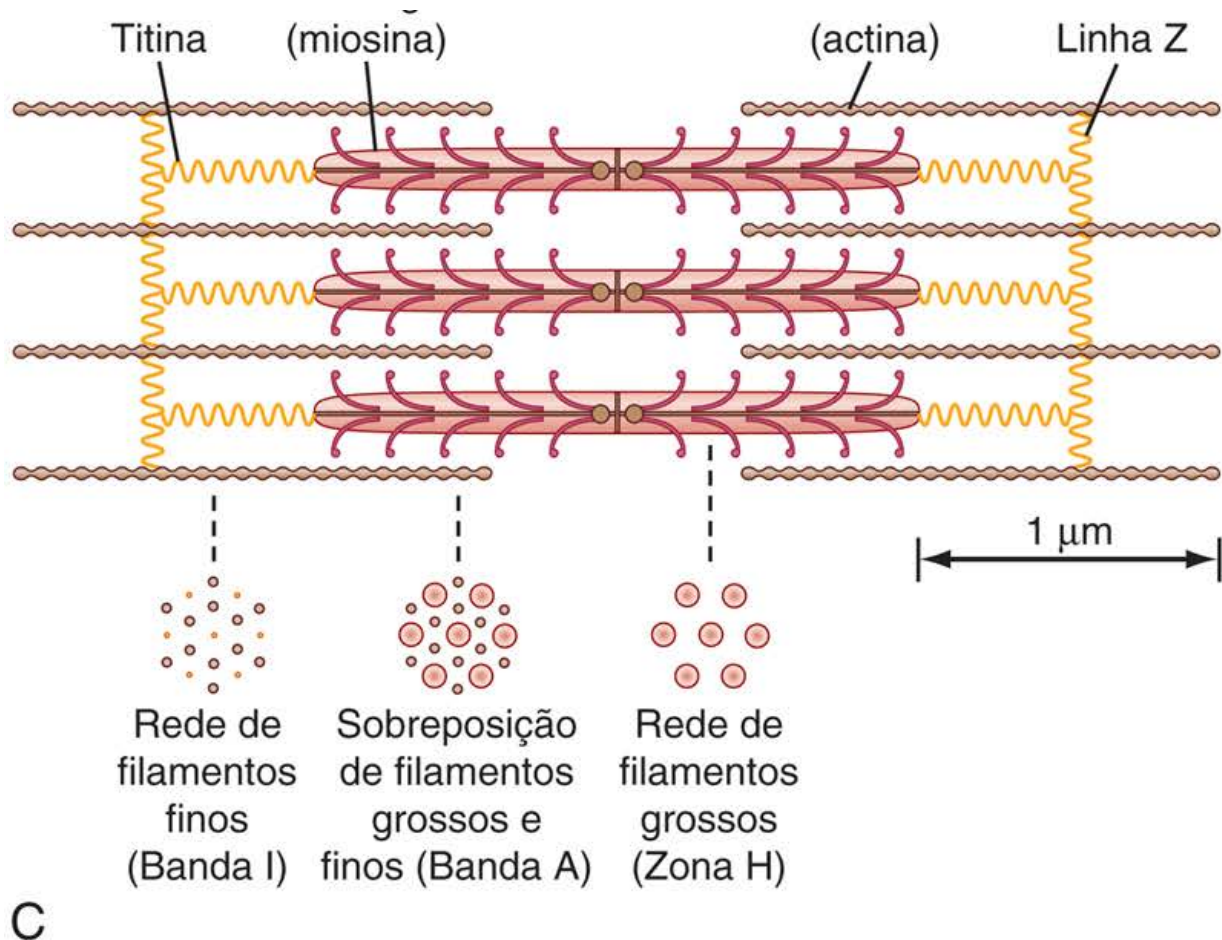


FIG. 12.3 A, As miofibrilas estão dispostas em paralelo dentro de uma fibra muscular. B, Cada fibrila é rodeada por retículo sarcoplasmático (RS). As cisternas terminais do RS estão intimamente associadas aos túbulos T e formam uma tríade na junção das bandas I e A. As linhas Z definem a fronteira do sarcômero. As estrias são formadas pela sobreposição de proteínas contráteis. Três bandas podem ser observadas: a banda A, a banda I e a banda H. Uma linha M é visível no meio da banda H. C, Organização das proteínas dentro de um único sarcômero. Também é ilustrada a disposição do corte transversal das proteínas.

Conforme ilustrado na [Figura 12.3](#), cada miofibrila em uma fibra muscular está rodeada pelo retículo sarcoplasmático (RS). O RS é uma rede de membrana intracelular que desempenha um papel fundamental na regulação da $[Ca^{++}]$ intracelular. As invaginações do sarcolema (membrana celular das células musculares), chamadas de túbulos T, se estendem para o interior da fibra muscular até as proximidades da banda A (i. e, perto do RS). O RS e os túbulos T, no entanto, são sistemas de membrana distintos: O RS é uma rede intracelular, enquanto que os túbulos T estão em contato com o espaço extracelular. Um espaço (≈ 15 nm de largura) separa os túbulos T do RS. A porção do RS mais próxima dos túbulos T é chamada de cisternas terminais, e é o local de liberação de Ca^{++} , que é fundamental para a contração do músculo esquelético (veja a seção “Acoplamento Excitação-Contração”). As partes longitudinais do RS são contínuas às cisternas terminais e se prolongam ao longo do comprimento do sarcômero. Nesta parte do RS, observa-se uma alta densidade de proteínas que tem a função de bomba de Ca^{++} (i. e. ATPase de Ca^{++} do Retículo Endoplasmático Sarcoplasmático [SERCA]), que é fundamental para o reacúmulo de Ca^{++} no RS e, conseqüentemente, para o relaxamento do músculo.

Tanto os filamentos grossos quanto os filamentos finos estão altamente organizados no sarcômero das miofibrilas ([Fig. 12.3](#)). Como mencionado, os filamentos finos, de actina, se estendem da linha Z até o centro do sarcômero, enquanto que os filamentos grossos, de miosina, estão localizados centralmente e se sobrepõem a uma porção oposta dos filamentos finos. Os filamentos grossos e finos são orientados de modo que, na região de sobreposição, no interior do sarcômero, cada filamento grosso de miosina é rodeado por seis filamentos finos de actina em uma organização hexagonal. É a interação dependente de Ca^{++} dos filamentos grossos de miosina com os filamentos finos de actina que gera a força de contração após a o músculo ser estimulado (veja a seção “Interação Actina-Miosina: Formação de Ponte Cruzada”).

O filamento fino é formado pela agregação de moléculas de actina (denominada actina globular ou G-actina) em uma estrutura helicoidal de cadeia dupla chamada de actina filamentosa ou F-actina. A proteína alongada do citoesqueleto, nebulina, se estende ao longo do comprimento do filamento fino e participa na regulação deste filamento. Dímeros da proteína tropomiosina se estendem ao longo de todo o filamento de actina e cobrem os sítios de ligação actina-miosina nas moléculas de actina. Cada dímero de tropomiosina se estende através de sete moléculas de actina em uma sequência de dímeros de tropomiosina dispostos em uma configuração cabeça-cauda. Um complexo de troponina que consiste em três subunidades (troponina T, troponina I e troponina C) está presente em cada dímero de tropomiosina e influencia a posição da molécula de tropomiosina no filamento de actina e, conseqüentemente, a capacidade da

tropomiosina de inibir a ligação actina-miosina em baixas concentrações de Ca citosólico (veja a seção “Interação Actina-Miosina: Formação de Ponte Cruzada”). A ligação do Ca^{++} citosólico à troponina C promove o deslizamento da tropomiosina no filamento de actina que expõe os sítios de ligação da miosina na actina, propiciando, assim, a interação actina-miosina e, conseqüentemente, a contração muscular (veja a seção “Interação Actina-Miosina: Formação de Ponte Cruzada”). Outras proteínas associadas aos filamentos finos são a tropomodulina, a α -actinina, e a proteína CapZ. A tropomodulina está localizada na extremidade do filamento fino em direção ao centro do sarcômero, e participa na definição do comprimento do filamento fino. A proteína CapZ e a α -actinina servem para ancorar o filamento fino à linha Z.

Os filamentos grossos de miosina são ancorados às linhas Z por uma proteína do citoesqueleto chamada de titina. A titina é uma proteína muito grande e elástica (peso molecular > 3.000 kDa) e se estende da linha Z até o centro do sarcômero, parecendo ser importante para a organização e o alinhamento dos filamentos espessos no sarcômero. Algumas formas de distrofia muscular foram atribuídas a defeitos na titina (i. e., titinopatias).

O citoesqueleto (incluindo a proteína desmina do filamento intermediário) participa na organização altamente alinhada dos sarcômeros. A desmina se estende das linhas Z dos sarcômeros adjacentes até os complexos de proteína integrina no sarcolema, participando, assim, tanto no alinhamento dos sarcômeros nos músculos quanto na transmissão lateral de força (descrita mais adiante nesta seção).

A força de contração é transmitida tanto longitudinalmente ao tendão (através das junções miotendíneas) quanto lateralmente ao tecido conjuntivo adjacente às fibras musculares (através dos costâmeros). A junção miotendínea é uma região especializada onde a fibra muscular se conecta ao tendão (Fig. 12.4A e B). O dobramento do sarcolema na junção miotendínea promove o aparecimento da interdigitação do tendão com a extremidade da fibra muscular, aumentando a área de contato entre a fibra muscular e o tecido conjuntivo e, conseqüentemente, reduzindo a força por unidade de área na extremidade da fibra muscular. Algumas formas de distrofia muscular estão associadas à diminuição do dobramento do sarcolema na junção miotendínea. Dentre as proteínas envolvidas na transmissão longitudinal de força na junção miotendínea encontram-se os complexos de proteína talina-vinculina-integrina e os complexos distrofina-glicoproteína. A junção miotendínea também possui proteínas do disco Z, que foram implicadas em participar da sinalização.

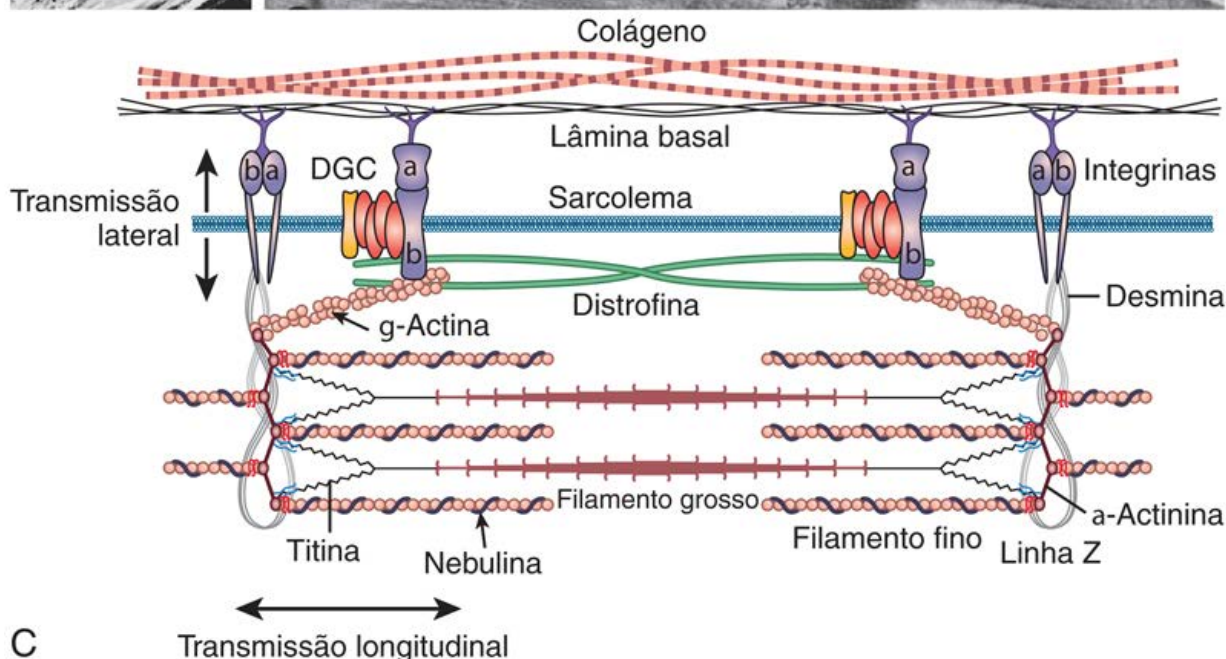
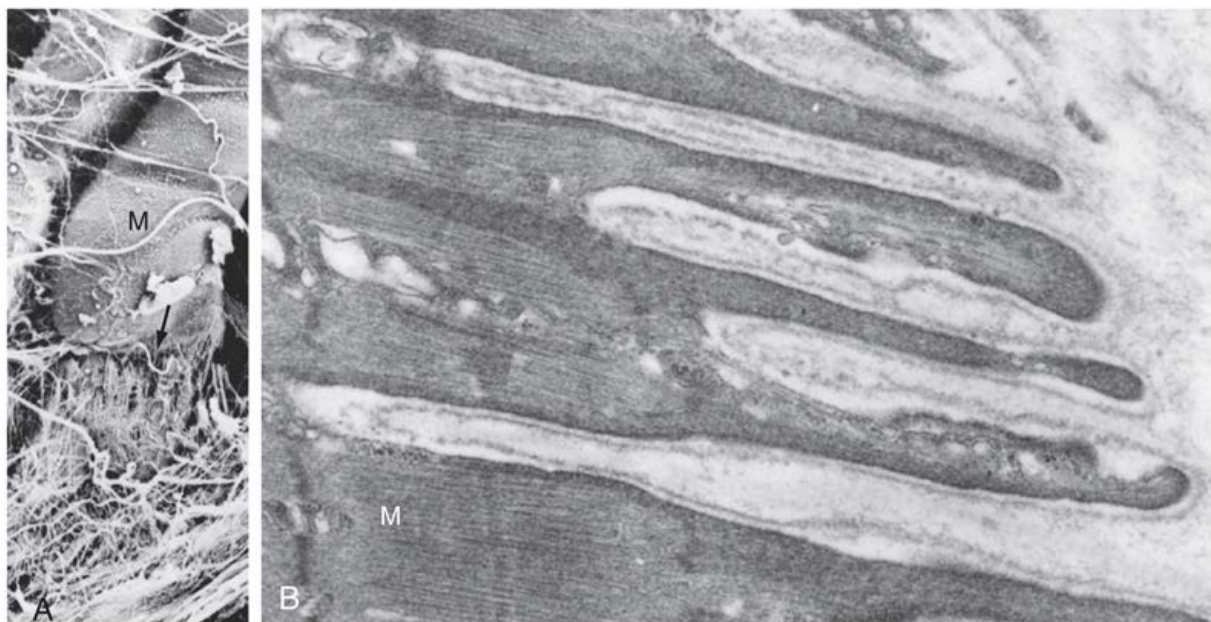


FIG. 12.4 A força de contração da fibra muscular é transmitida tanto no sentido longitudinal ao tendão (na junção miotendínea) quanto lateralmente ao tecido conjuntivo extracelular adjacente (nos costâmeros). A força de contração é transmitida a partir da extremidade da fibra muscular (M) para o tendão por ligações com numerosas fibras de colágeno (A, com ponta de seta). As dobras no sarcolema no final da fibra muscular (B) resultam em uma interdigitação da fibra muscular com o tendão, e constituem a junção miotendínea. Os costâmeros estão localizados nos lados das fibras do músculo, e constituem as pontes entre as linhas Z nas miofibrilas subsarcolêmicas e o tecido conjuntivo extracelular (C). Os costâmeros facilitam a transmissão lateral da força de contração, o que ajuda a estabilizar o sarcolema. DGC, Complexo de glicoproteína associado à distrofina. (A e B, De Tidball JG. Myotendinous junction: morphological changes and mechanical failure associated with muscle cell atrophy. *Exp Molec Pathol.* 1984;40:1-12. C, De Hughes D, Wallace M, Baar K. Effects of aging, exercise, and disease on force transfer in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrin Metab.* 2015;309:E1-E10.)

A transmissão lateral da força de contração envolve os costâmeros, os quais ligam as linhas Z dos sarcômeros subsarcolêmicos à matriz extracelular através de uma série de proteínas (Fig. 12.4C). Isto é particularmente importante para as fibras musculares que não se estendem por todo o comprimento do músculo. Acredita-se também que a transmissão lateral de força estabilize o sarcolema, protegendo-o de danos durante a contração. A junção miotendínea e os costâmeros também possuem moléculas sinalizadoras.



Ao nível celular

As distrofias musculares constituem um grupo de distúrbios degenerativos geneticamente determinados. A distrofia muscular de Duchenne (descrita por GB Duchenne em 1861) é a mais comum das distrofias musculares e afeta 1 em cada 3.500 meninos (3 a 5 anos de idade). Ocorre um grave enfraquecimento muscular, a maioria dos pacientes afetados se torna dependente de cadeira de rodas por volta dos 12 anos de idade, e muitos morrem de insuficiência respiratória

A organização do filamento grosso é mostrada na [Figura 12.6](#). A miosina é uma proteína grande (≈ 480 kDa) que consiste em seis diferentes polipeptídeos com um par de grandes cadeias pesadas (≈ 200 kDa) e dois pares de cadeias leves (≈ 20 kDa). As cadeias pesadas são enroladas em configuração α -hélice, formando um segmento do tipo bastão, já as porções N-terminais de cada cadeia pesada formam uma grande cabeça globular. A região da cabeça se estende do filamento grosso em direção ao filamento fino de actina e é esta porção da molécula de miosina que se liga à actina durante a contração muscular. A miosina também é capaz de hidrolisar o ATP, e a atividade da ATPase também está localizada na cabeça globular. Os dois pares de cadeias leves estão associados à cabeça globular. Um destes pares, denominado cadeias leves essenciais, é crucial para a atividade ATPase da miosina. O outro par de cadeias leves, chamado de cadeias leves reguladoras, pode ser fosforilado por uma proteína, chamada de quinase de miosina dependente de Ca^{++} /calmodulina, que pode influenciar a interação da miosina com a actina (veja a seção de "Tipos Músculo Esquelético"). Assim, a atividade ATPase da miosina reside em sua cabeça globular e requer a presença de cadeias leves (daí cadeias leves "essenciais").

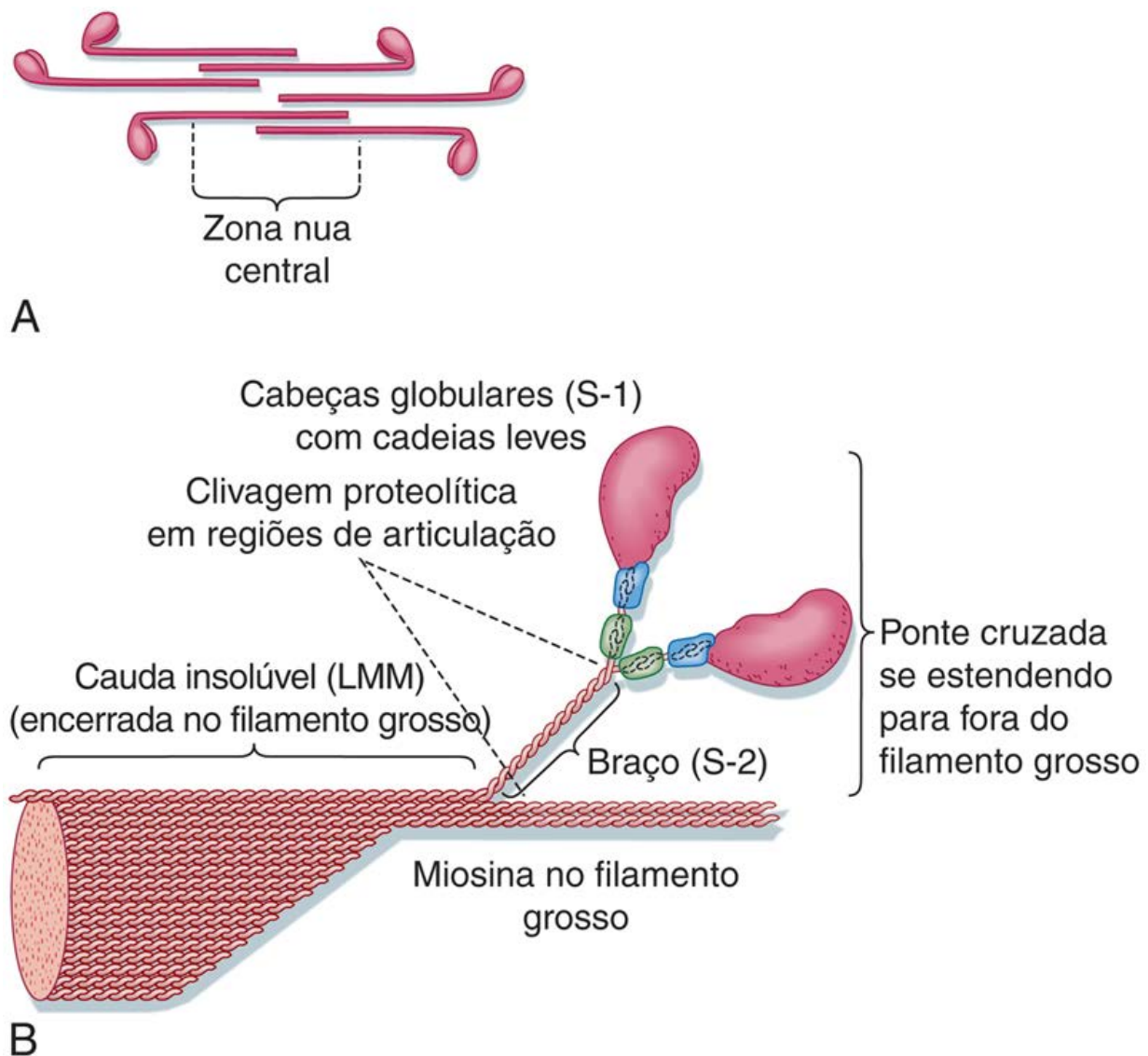


FIG. 12.6 Organização de um Filamento Grosso. Um filamento grosso é formado pela polimerização de moléculas de miosina em uma configuração cauda-cauda que se estende a partir do centro do sarcômero (A). A molécula de miosina tem uma região de cauda e uma região de ponte cruzada. A região de ponte cruzada é composta por um braço e cabeças globulares (B). As cabeças globulares contêm cadeias leves que são importantes para a função da atividade ATPase da miosina. LMM, meromiosina leve; S-1 e S-2, subfragmentos de miosina 1 e 2.

Os filamentos de miosina se formam por uma associação cauda-cauda de moléculas de miosina, o que resulta em um arranjo bipolar do filamento grosso. O filamento grosso, então, se estende de cada lado da zona central por uma associação cabeça-cauda de moléculas de miosina, mantendo, assim, a organização bipolar do filamento, organização esta centralizada na linha M. Este arranjo bipolar é fundamental para juntar as linhas Z (i. e., encurtar o comprimento do sarcômero) durante a contração. Os mecanismos que controlam esta estrutura altamente organizada do filamento espesso de miosina não estão claros, embora se acredite que a proteína titina do citoesqueleto participe na ancoragem e no alinhamento do filamento grosso no sarcômero. Outras proteínas encontradas nos filamentos grossos (p. ex., miomesina e proteína C) também podem participar na organização bipolar e/ou no agrupamento do filamento espesso.

Controle da Atividade do Músculo Esquelético

Nervos Motores e Unidades Motoras

O músculo esquelético é controlado pelo sistema nervoso central. Especificamente, cada músculo esquelético é innervado por um neurônio motor α . Os corpos celulares dos neurônios motores α estão localizados no corno ventral da medula espinhal (Fig. 12.7; Cap. 9). Os axônios motores saem através das raízes ventrais e chegam no músculo através de nervos periféricos mistos. Os nervos motores, quando alcançam os músculos, se ramificam e cada ramo inerva uma única fibra muscular. A sinapse colinérgica especializada que forma a junção neuromuscular e o processo de transmissão neuromuscular que gera um potencial de ação na fibra muscular são descritos no Capítulo 6.

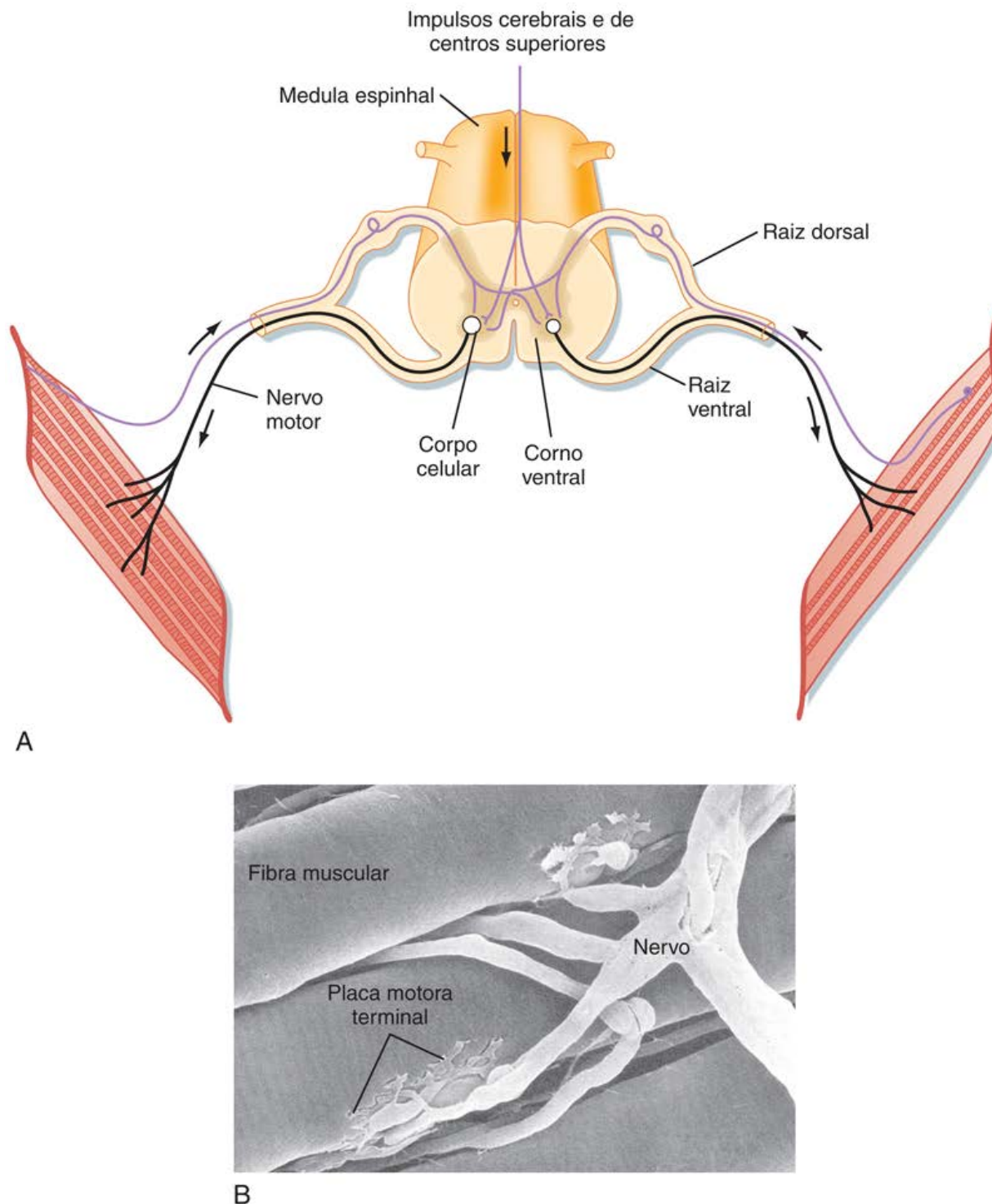


FIG. 12.7 O Músculo Esquelético é um Músculo Voluntário Controlado pelo Sistema Nervoso Central, com Sinais Eferentes (i. e, Potenciais de Ação) Passando Através de um Neurônio Motor α para as Fibras Musculares. Cada neurônio motor pode inervar diversas fibras musculares dentro de um músculo, embora cada fibra muscular seja innervada por um único neurônio motor (A). Uma micrografia eletrônica de varredura (B) mostra a inervação de várias fibras musculares por um único neurônio motor. (B, De Bloom W, Fawcett DW: A

Textbook of Physiology. 12th ed New York: Chapman & Hall, 1994.)

A unidade motora consiste em um nervo motor e todas as fibras musculares inervadas por esse nervo. A unidade motora é a unidade contrátil funcional, pois todas as células musculares de uma unidade motora se contraem de forma sincronizada quando o nervo motor é estimulado. A depender da função do músculo, o tamanho das unidades motoras pode variar. A ativação de unidades motoras com um pequeno número de fibras facilita o controle motor mais fino. Já a ativação de números variáveis de unidades motoras dentro de um músculo é uma maneira pela qual a tensão desenvolvida por um músculo pode ser controlada (veja “Recrutamento” na seção “Modulação da Força de Contração”).

A junção neuromuscular formada pelo neurônio motor α é chamada de placa terminal (Cap. 6). A acetilcolina liberada pelo neurônio motor α leva à depolarização e inicia um potencial de ação na fibra muscular que se espalha rapidamente ao longo de seu comprimento. A duração do potencial de ação no músculo esquelético é inferior a 5 ms. Por outro lado, a duração do potencial de ação no músculo cardíaco é de aproximadamente 200 ms. A curta duração do potencial de ação do músculo esquelético permite contrações muito rápidas e fornece ainda outro mecanismo pelo qual a força de contração pode ser aumentada. O aumento da tensão por estimulação repetitiva do músculo esquelético é chamado de tétano (veja a seção “Modulação da Força de Contração”).

Acoplamento Excitação-Contração

Quando um potencial de ação é transmitido ao longo do sarcolema da fibra muscular e entra nos túbulos T, o Ca^{++} é liberado das cisternas terminais do RS para o mioplasma. Essa liberação eleva a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, promovendo a interação actina-miosina e a contração muscular. A relação entre o potencial de ação, a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e a força de contração ao longo do tempo é mostrada na Figura 12.8. O potencial de ação é extremamente curto (≈ 5 ms). A elevação da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular começa ligeiramente após o potencial de ação e chega ao seu pico após 20 ms. Este aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular inicia uma contração chamada de abalo (do inglês twitch)*.

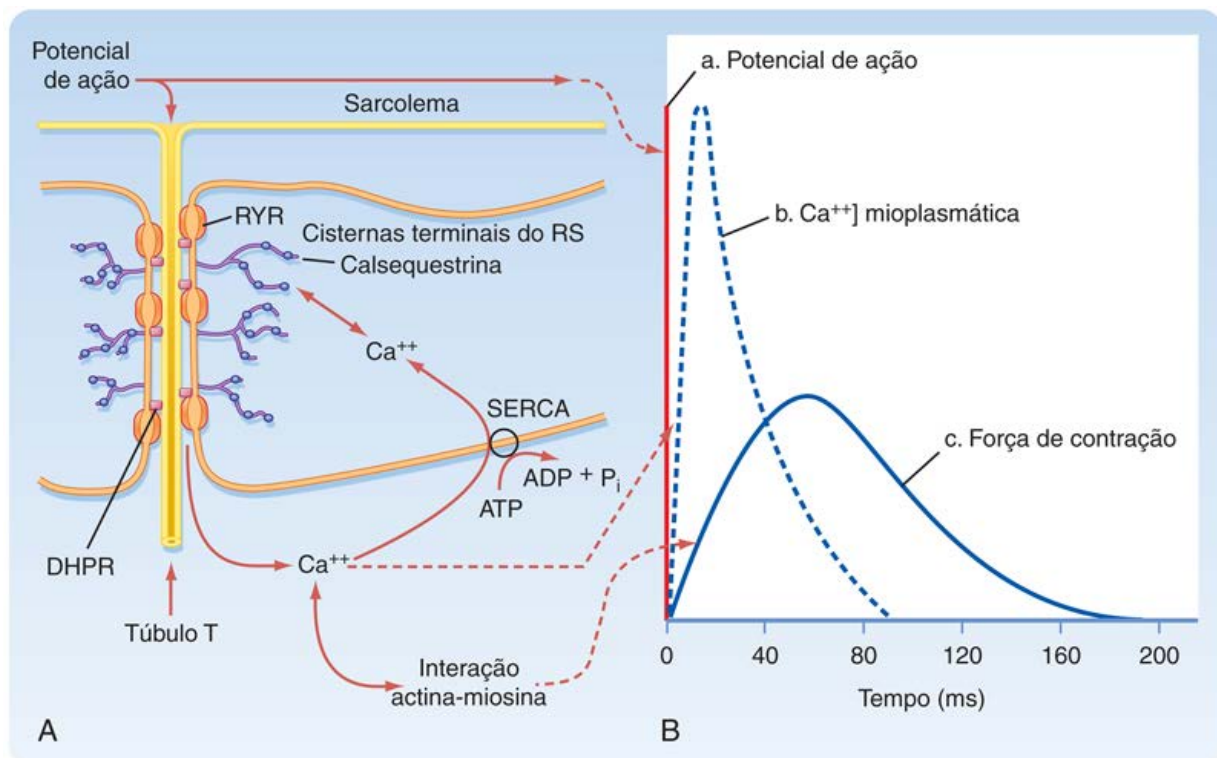


FIG. 12.8 A, A estimulação de uma fibra muscular esquelética inicia um potencial de ação no músculo que se desloca para baixo no túbulo T e induz a liberação de Ca^{++} a partir de cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (RS). O aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular provoca uma contração. Como o Ca^{++} é bombeado de volta para o RS pela ATPase de Ca^{++} do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA), ocorre o relaxamento. DHPR, receptor de diidropiridina; P_i , fosfato inorgânico; RYR, receptor de rianodina. B, Cursos de tempo do potencial de ação, do Ca^{++} mioplasmático transitório e da força da contração rápida.

O mecanismo que leva à elevação na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular envolve uma interação entre as proteínas no túbulo T e a cisterna terminal do RS adjacente. Conforme descrito anteriormente (Fig. 12.3), o túbulo T é uma invaginação do sarcolema que se estende para dentro da fibra muscular e forma uma íntima associação com duas cisternas terminais do RS. A associação de um túbulo T com duas cisternas terminais opostas é chamada de tríade. Embora exista uma lacuna (≈ 15 nm de largura) entre o túbulo T e as cisternas terminais, as proteínas atravessam essa lacuna e se conectam fisicamente. Com base na sua aparência em micrografias eletrônicas, estas pontes de proteínas são chamadas de pés (Fig. 12.9). Esses pés são os canais de liberação de Ca^{++} na membrana das cisternas terminais e são responsáveis pela elevação do Ca^{++} intracelular em resposta a um potencial de ação. Uma vez que este canal se liga ao fármaco rianodina, é comumente chamado de receptor de

rianodina (RYR). O RYR é uma proteína grande (≈ 500 kDa) organizada na forma de um homotetrâmero. Apenas uma pequena porção da molécula RYR está realmente incrustada na membrana do RS. A maior parte da molécula RYR parece estar no mioplasma e cruza o espaço entre as cisternas terminais e o túbulo T (Fig. 12.10).

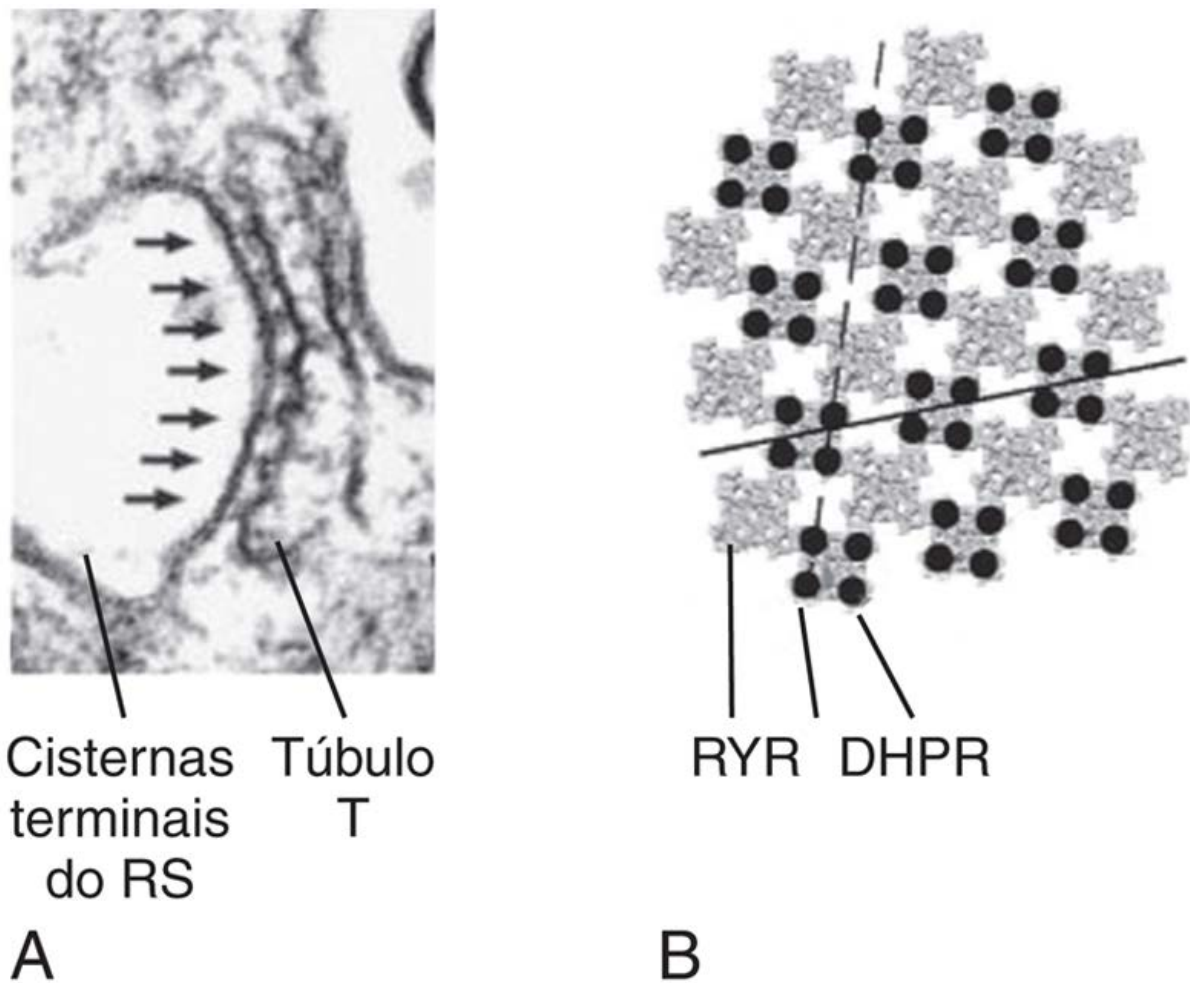


FIG. 12.9 A, Micrografia eletrônica da tríade que ilustra os “pés” (setas) entre o túbulo T e o retículo sarcoplasmático (RS), que se acredita serem os receptores de rianodina (RYRs) no RS. B, Cada RYR no RS está associado a quatro receptores de diidropiridina (DHPRs) no túbulo T. (De Protasi F, et al. RYR1 and RYR3 have different roles in the assembly of calcium release units of skeletal muscle. *Biophys J.* 2000;79:2494.)

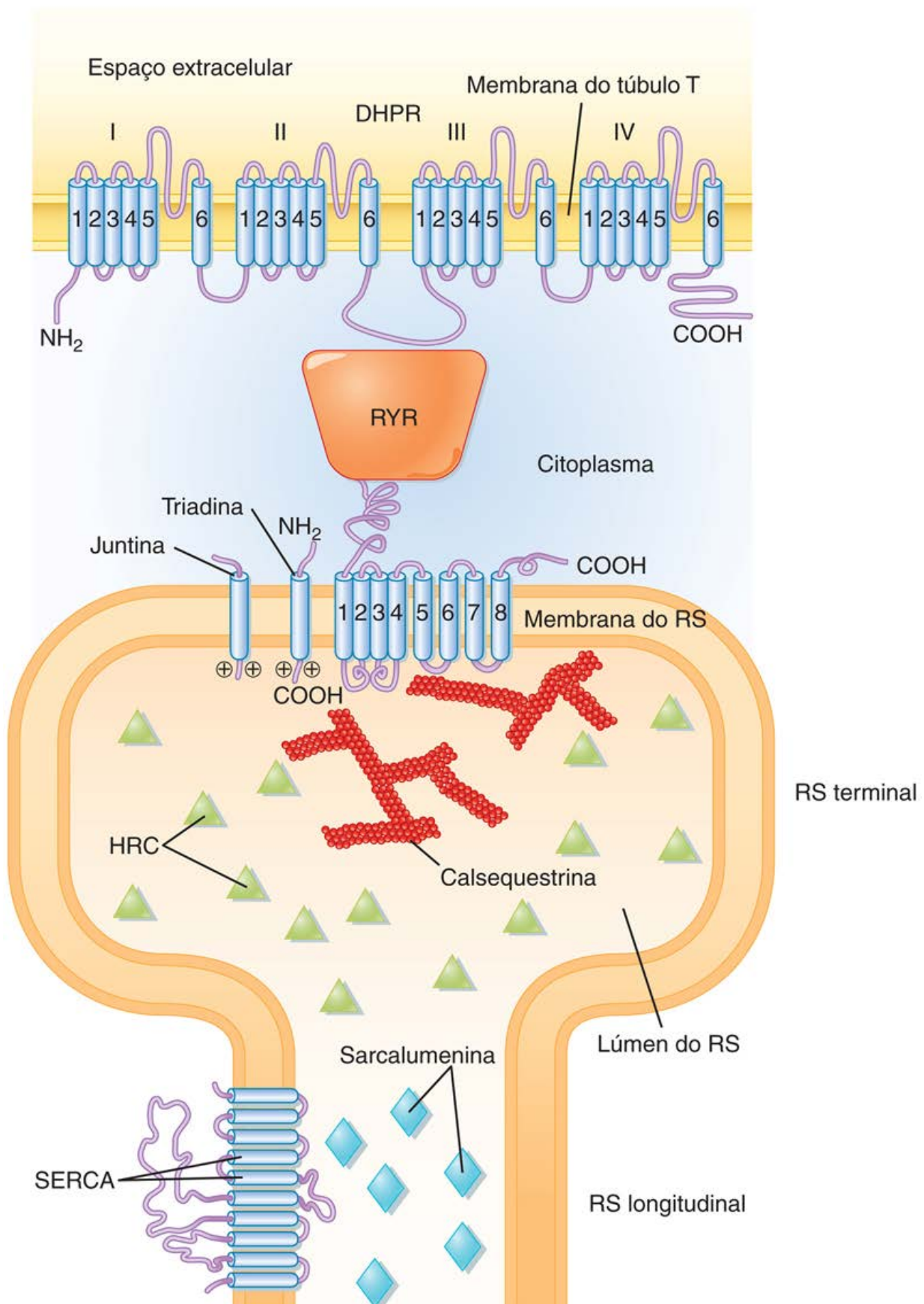


FIG. 12.10 Estrutura Molecular e as Relações entre o Receptor de Diidropiridina (DHPR) na Membrana do Túbulo T e o Receptor de Rianodina (RYR) no Retículo Sarcoplasmático (RS). A triadina é uma associada proteína do RS que pode participar na interação de RYR e DHPR. A calsequestrina é uma proteína de ligação ao Ca²⁺ de baixa afinidade que ajuda a acumular Ca²⁺ nas cisternas terminais. Veja o texto para detalhes. COOH, ácido carboxílico. (De Rossi AE, Dirksen RT. Sarcoplasmic reticulum: the dynamic calcium governor of muscle. *Muscle Nerve*. 2006;33:715.)

Acredita-se que, na membrana do túbulo T, o RYR interaja com uma proteína chamada de receptor de diidropiridina (DHPR). O DHPR é um canal de Ca²⁺ do tipo L dependente de voltagem com cinco subunidades. Uma destas subunidades se liga a fármacos bloqueadores de canal da classe das diidropiridinas, e parece ser crucial para que o potencial de ação no túbulo T induza a liberação de Ca²⁺ do RS para o mioplasma. Contudo, o influxo de Ca²⁺ para o citoplasma da célula através

do DHPR não é necessário para iniciar a liberação de Ca^{++} a partir do RS. De fato, o músculo esquelético é capaz de se contrair na ausência de Ca^{++} extracelular ou com um mutante do DHPR que não conduza Ca^{++} . Em vez disso, a liberação de Ca^{++} pelas cisternas terminais do RS decorre de uma alteração conformacional no DHPR quando o potencial de ação percorre o túbulo T. Essa mudança conformacional no DHPR se dá por meio de uma interação proteína-proteína e abre o RYR, liberando Ca^{++} no mioplasma.

A análise estrutural, incluindo as técnicas de congelamento e fratura, evidencia a íntima associação física entre o DHPR e o RYR (Fig. 12.9). Na membrana do túbulo T, o DHPR parece estar diretamente em frente aos quatro cantos do canal RYR homotetramérico na membrana do RS. Os estudos têm mostrado que uma proteína com domínio SH3 rico em cisteína chamada de Stac3 também é essencial para a ligação do DHPR ao RYR no RS durante o acoplamento excitação-contração do músculo esquelético. A Stac3 não está presente no músculo cardíaco, que, diferentemente do músculo esquelético, depende do influxo extracelular de Ca^{++} através do sarcolema para iniciar a liberação de Ca^{++} do RYR.

Outras proteínas localizadas perto do RYR são a calsequestrina, a triadina e a junctina (Fig. 12.10). A calsequestrina é uma proteína de ligação de Ca^{++} de baixa afinidade que está presente no lúmen das cisternas terminais. Ela permite que o Ca^{++} seja "armazenado" em altas concentrações, estabelecendo, assim, um gradiente de concentração favorável ao efluxo de Ca^{++} do RS para o mioplasma após a abertura do RYR. A triadina e a junctina localizam-se na membrana das cisternas terminais e se ligam tanto ao RYR quanto à calsequestrina; elas podem ancorar a calsequestrina perto do RYR e aumentar a capacidade de tamponamento de Ca^{++} no local da liberação de Ca^{++} . A proteína de ligação ao cálcio rica em histidina (HRC) é outra proteína de baixa afinidade de ligação ao Ca^{++} no lúmen do RS, embora seja menos abundante do que a calsequestrina. A HRC parece se ligar à triadina de modo dependente de Ca^{++} , o que aumenta a possibilidade de que ela tenha um papel mais importante do que servir simplesmente como um tampão Ca^{++} . Também há evidências da presença de um controle de entrada de Ca comandado pelo estoque intracelular (SOCE) no músculo esquelético (p. ex., através do complexo Orai/Stim1) durante o tétano. A inibição do influxo de Ca não afetou o acoplamento excitação-contração, mas reduziu a tensão tetânica máxima em altas taxas de estimulação elétrica, sugerindo que pode haver alguma extrusão de Ca intracelular durante o tétano, que é compensada pelo influxo de Ca para manter a tensão tetânica máxima.



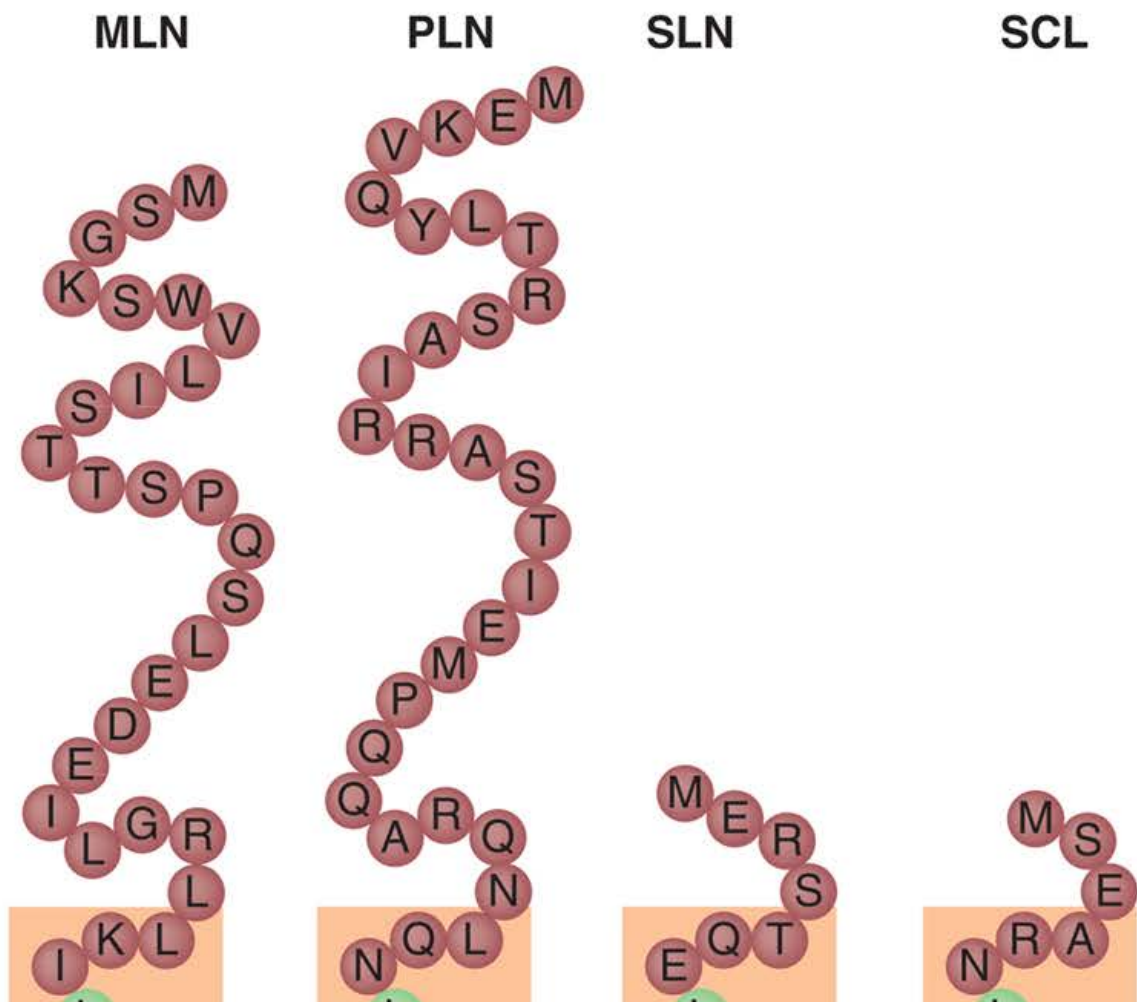
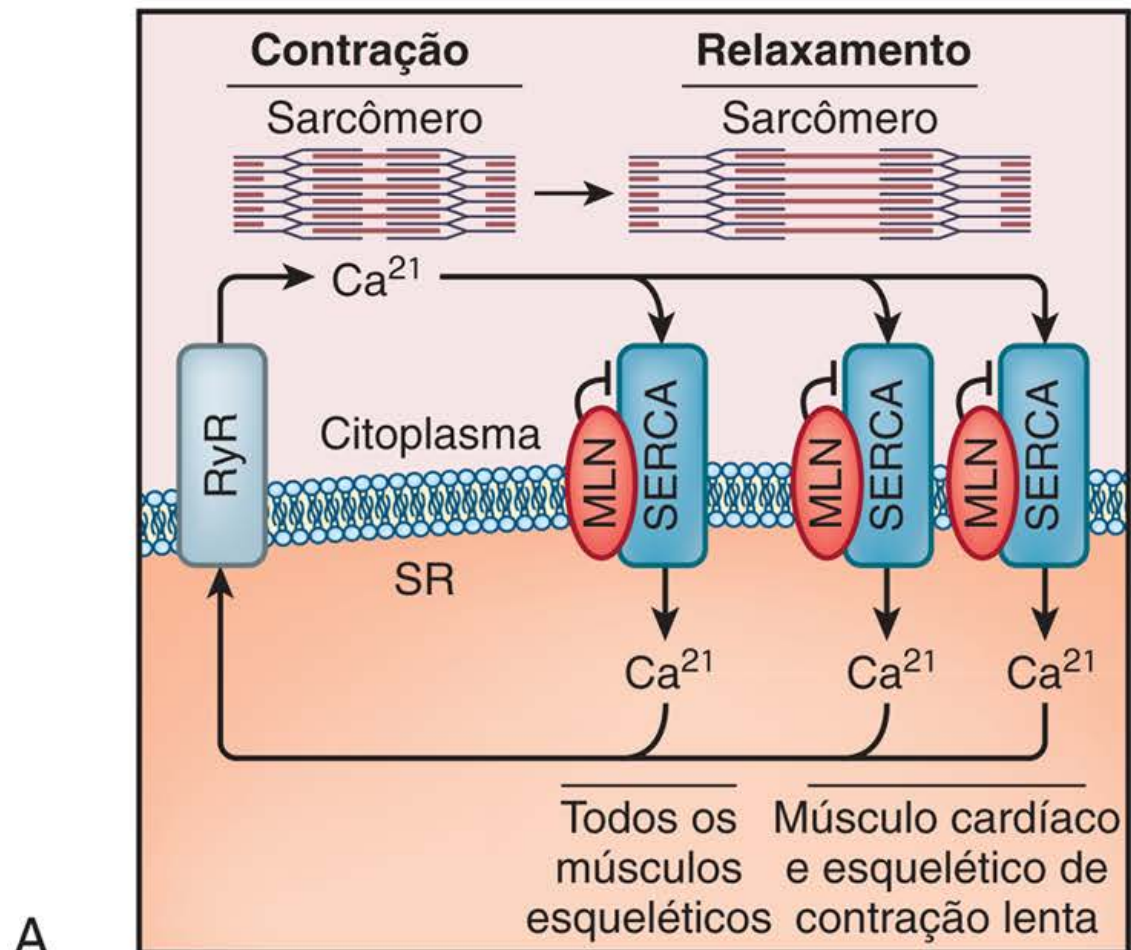
Ao nível celular

Vários estudos de mutação foram conduzidos para determinar qual a região do DHPR é importante para a abertura do RYR. Um possível sítio de interação (Fig. 12.10) é o circuito mioplasmático entre os domínios transmembranares II e III na subunidade α_1 do DHPR. Acredita-se que a região do DHPR sensível à voltagem e envolvida no movimento intramembranar de carga esteja localizada nos segmentos transmembranares S_4 da subunidade α_1 . As mutações genéticas no RYR e/ou no DHPR estão associadas a distúrbios patológicos na $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática. Tais distúrbios incluem hipertermia maligna e doença do núcleo central, como será descrito adiante. Estas mutações são tipicamente observadas na porção mioplasmática do RYR, embora elas também tenham sido observadas na alça mioplasmática do DHPR. Os estudos indicam que a proteína Stac3 também é importante para o acoplamento do DHPR ao RYR no músculo esquelético e que uma mutação em Stac3, presente no raro distúrbio congênito chamado de miopatia nativa americana, resulta em comprometimento do acoplamento excitação-contração no músculo esquelético.

O relaxamento do músculo esquelético ocorre quando o Ca^{++} intracelular é sequestrado de novo pelo RS. A recaptação de Ca^{++} pelo RS é devida à ação de uma bomba de Ca^{++} (i. e., ATPase de Ca^{++}). Esta bomba não é exclusiva do músculo esquelético, sendo encontrada em todas as células em associação ao retículo endoplasmático. Apropriadamente, ela é chamada de SERCA, que significa ATPase de Ca^{++} do retículo endoplasmático sarcoplasmático. A SERCA é a proteína mais abundante no RS do músculo esquelético, e distribui-se por todo o túbulo longitudinal e cisternas terminais. Ela transporta duas moléculas de Ca^{++} para seu lúmen para cada molécula de ATP hidrolisada.[†] Assim, o Ca^{++} transitório observado durante uma contração de abalo (Fig. 12.8) reflete a liberação de Ca^{++} das cisternas terminais através do RYR e da recaptação de Ca^{++} primariamente para a porção longitudinal do RS pela SERCA. A proteína sarcolumenina, de baixa afinidade de ligação ao Ca^{++} , está presente ao longo dos túbulos longitudinais do RS e das regiões não juncionais das cisternas terminais, e se acredita que esteja envolvida na transferência de Ca^{++} a partir dos locais de recaptação de Ca^{++} nos túbulos longitudinais para os sítios de liberação de Ca^{++} nas cisternas terminais. Os estudos sugerem que a sarcolumenina aumenta a captação de Ca^{++} pela SERCA, pelo menos em parte, tamponando o Ca^{++} luminal perto da bomba.

Verificou-se que os micropeptídeos endógenos fosfolambano, sarcolipina e miorregulina regulam a atividade da SERCA diminuindo sua sensibilidade ao Ca na recaptação de Ca (Fig. 12.11). Tem sido relatado que a fosforilação de fosfolambano dependente da quinase A no músculo esquelético de contração lenta aumenta o transporte de Ca no RS, como ocorre no coração. O fosfolambano e a sarcolipina estão presentes no músculo de contração lenta, enquanto a miorregulina está presente tanto no músculo de contração rápida quanto no de contração lenta.

Família de micropeptídeos inibidores da SERCA



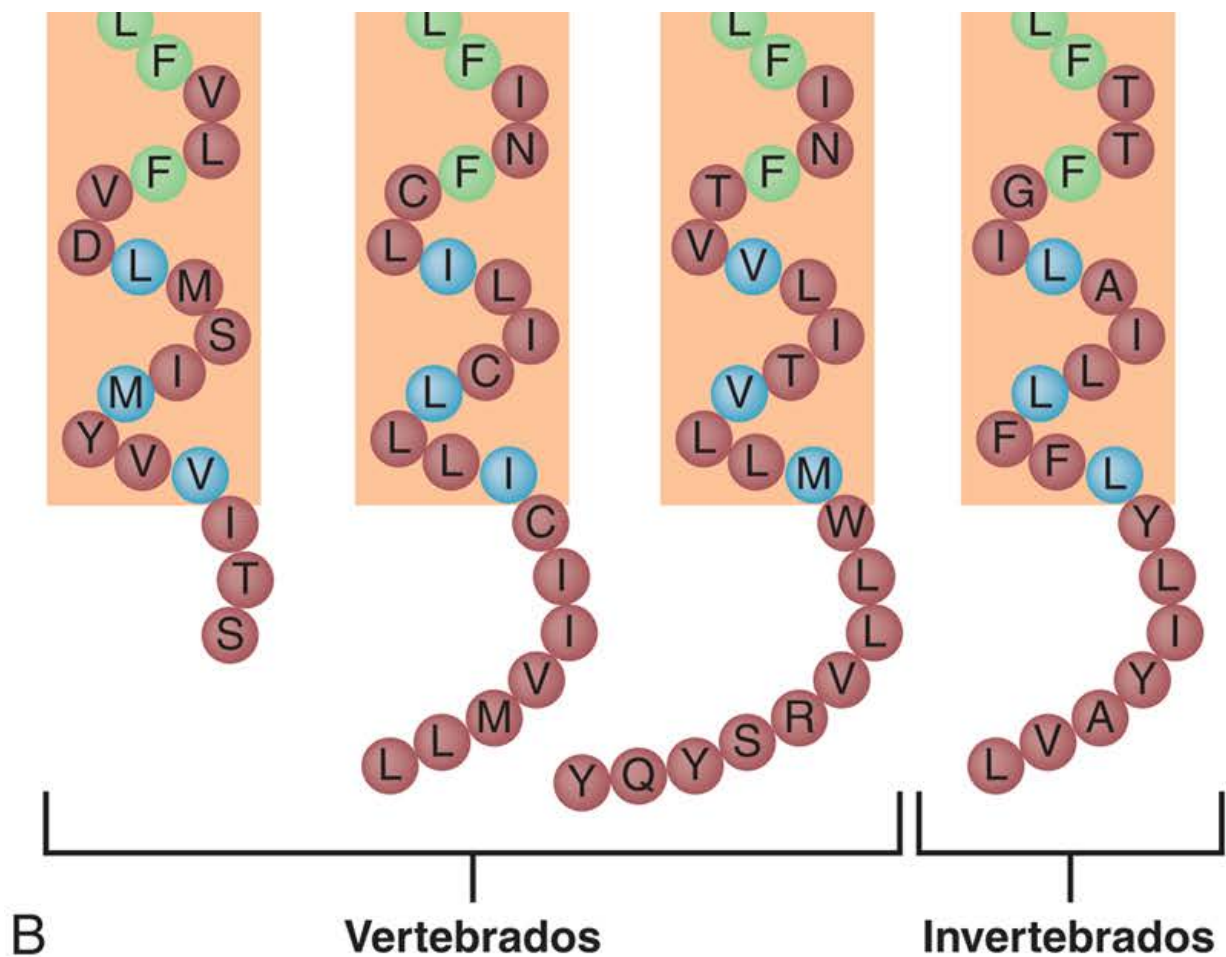


FIG. 12.11 Identificação de três micropeptídeos endógenos que inibem a ATPase de Ca^{++} do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA; A), e a sua organização prevista na membrana do RS (B). MLN, miorregulina; PLN, fosfolambano; SCL, sarcolambano; SLN, sarcolipina. (Modificado de Anderson DM, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. Cell. 2015;160:595-606.)

Interação Actina-Miosina: Formação de Ponte Cruzada

Como mencionado, a contração do músculo esquelético requer um aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular. Além disso, o processo de contração é regulado pelo filamento fino. Conforme ilustrado na [Figura 12.12](#), a força contrátil (i. e., a tensão) aumenta de forma sigmoide à medida que o Ca^{++} intracelular é aumentado acima de $0,1 \mu\text{M}$, com a meia força máxima ocorrendo com menos de $1 \mu\text{M}$ de Ca^{++} . O mecanismo pelo qual o Ca^{++} promove este aumento na tensão é o seguinte: o Ca^{++} liberado do RS se liga à troponina C. Ligada ao Ca^{++} , a troponina C facilita o movimento da associada molécula de tropomiosina em direção ao sulco do filamento de actina. Este movimento da tropomiosina expõe os sítios de ligação da miosina ao filamento de actina, permitindo que uma ponte cruzada se forme e, deste modo, gere tensão (veja a seção "Ciclo de Pontes Cruzadas: Encurtamento do Sarcômero"). A troponina C tem quatro sítios de ligação ao Ca^{++} . Dois destes locais têm afinidade elevada ao Ca^{++} , mas também se ligam ao Mg^{++} em repouso. Estes locais parecem estar envolvidos no controle e no aumento da interação entre as subunidades troponina I e troponina T. Os outros dois locais de ligação têm afinidade mais baixa e se ligam ao Ca^{++} à medida que a sua concentração aumenta após a liberação pelo RS. A ligação da miosina aos filamentos de actina parece causar um movimento adicional na tropomiosina. Embora uma dada molécula de tropomiosina se estenda sobre sete moléculas de actina, especula-se que a forte ligação da miosina à actina resulte no movimento de uma molécula de tropomiosina adjacente, expondo os locais de ligação à miosina em até 14 moléculas de actina. Esta capacidade de uma molécula de tropomiosina influenciar o movimento de outra pode ser uma consequência da proximidade das moléculas de tropomiosina adjacentes.

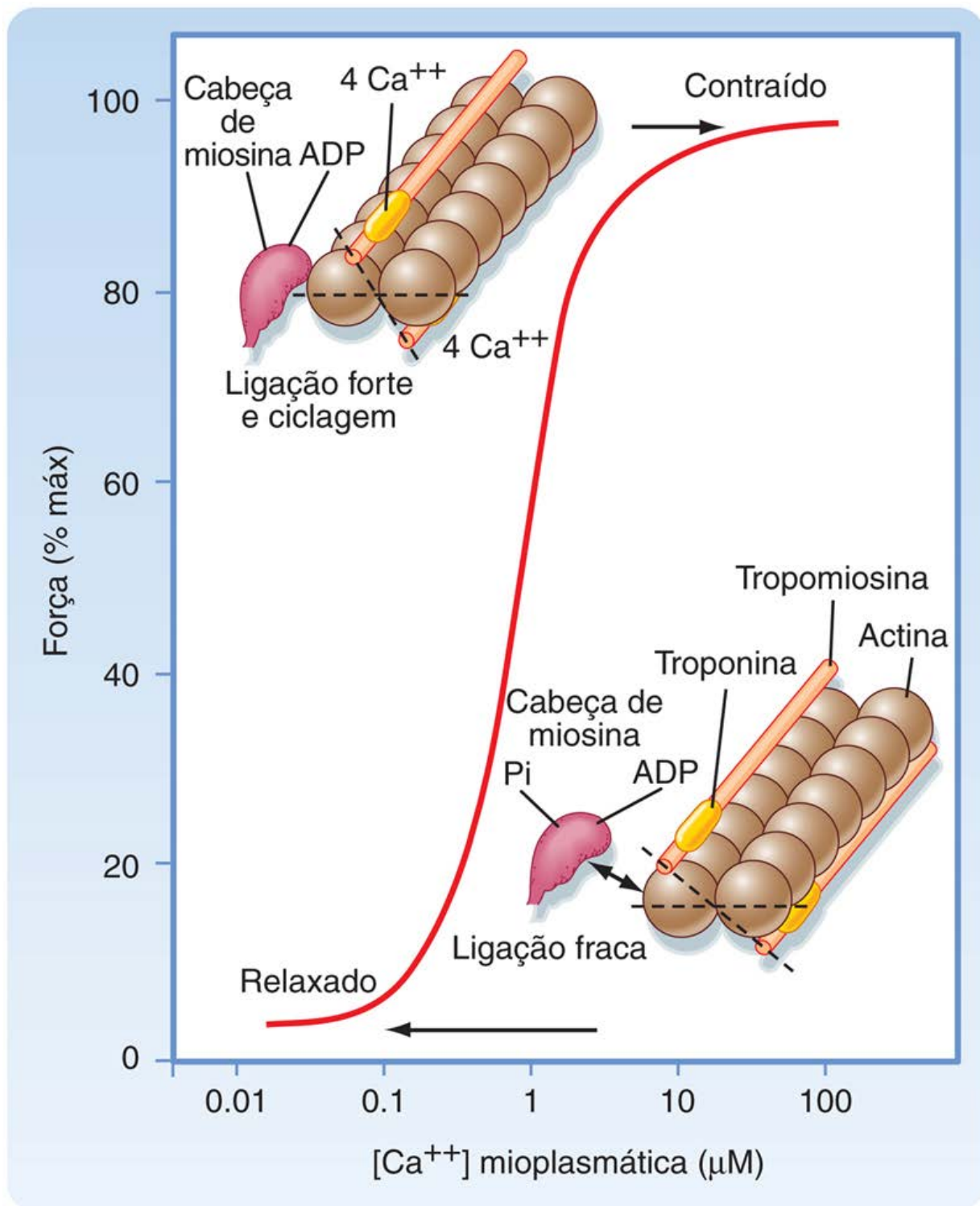


FIG. 12.12 A força contrátil do músculo esquelético aumenta de forma dependente do Ca^{++} como resultado da ligação do Ca^{++} à troponina C e do subsequente movimento da tropomiosina para longe dos locais de ligação de miosina sobre as moléculas de actina subjacentes. Veja o texto para detalhes. (Redesenhado de Hartshorne DJ. In Lapedes DN. ed. Yearbook of Science and Technology. New York: McGraw-Hill; 1976.)

Ciclo de Pontes Cruzadas: Encurtamento do Sarcômero

Uma vez que a miosina e a actina estejam ligadas, as alterações conformacionais dependentes de ATP na molécula de miosina resultam no movimento dos filamentos de actina em direção ao centro do sarcômero. Tal movimento promove o encurtamento do comprimento do sarcômero e, assim, contrai a fibra muscular. O mecanismo pelo qual a miosina gera a força e, conseqüentemente, encurta o sarcômero envolve quatro passos básicos coletivamente chamados de ciclo de pontes cruzadas (marcados de a a d na Fig. 12.13). No estado de repouso, considera-se que a miosina tenha hidrolisado parcialmente o ATP (estado a). Quando o Ca^{++} é liberado das cisternas terminais do RS, ele se liga à troponina C, que, por sua vez, promove o movimento da tropomiosina no filamento de actina, expondo, assim, os locais de ligação da miosina à actina. Isto permite então que a cabeça da miosina “energizada” se ligue à actina subjacente (estado b). Após essa ligação, a miosina sofre uma alteração conformacional, denominada “ação de catraca”, que puxa o filamento de actina na direção do centro do

sarcômero (estado c). A miosina libera ADP e P_i durante a transição para o estado c. A ligação do ATP à miosina diminui sua afinidade à actina, resultando, assim, na liberação da miosina do filamento de actina (estado d). A miosina, então, hidrolisa parcialmente o ATP, e parte da energia no ATP é usada para reerguer a cabeça da miosina, que volta assim ao estado de repouso.

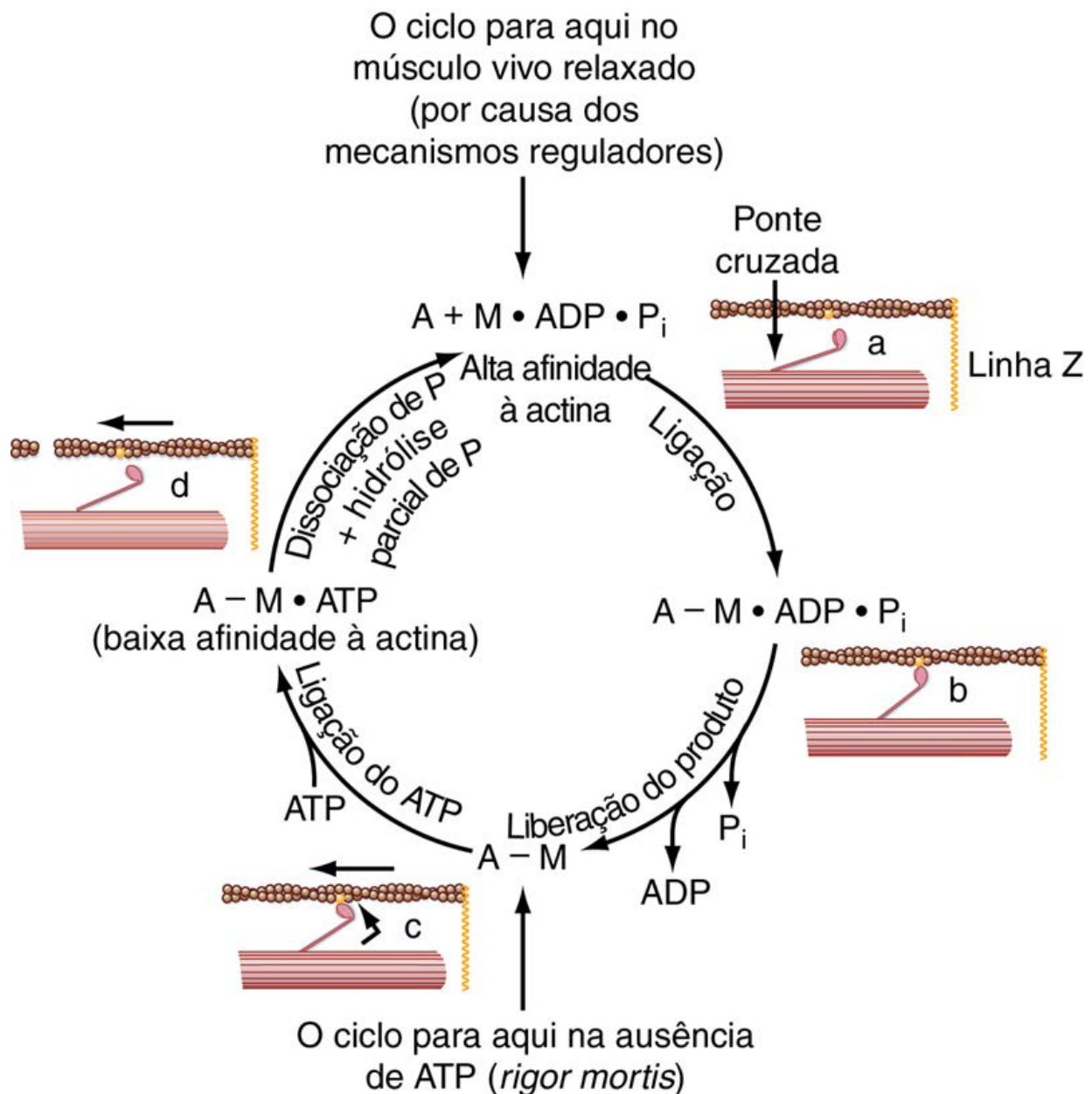


FIG. 12.13 Ciclo de Pontes Cruzadas. No estado relaxado (estado a), o ATP é parcialmente hidrolisado ($M \cdot ADP \cdot P_i$). Na presença de Ca^{++} mioplasmático elevado (estado b), a miosina (M) se liga à actina (A). A hidrólise do ATP é completada (estado c), e faz que haja uma mudança conformacional na molécula de miosina que puxa o filamento de actina em direção ao centro do sarcômero. Uma nova molécula de ATP se liga à miosina e provoca a liberação da ponte cruzada (estado d). A hidrólise parcial do ATP recém-ligado dobra novamente a cabeça da miosina, que agora está pronta para se ligar mais vezes seguidamente. Se a $[Ca^{++}]$ mioplasmática ainda estiver elevada, o ciclo se repete. Se a $[Ca^{++}]$ mioplasmática for baixa, resulta em relaxamento.



Na clínica

As doenças genéticas que causam distúrbios na homeostase do Ca^{++} no músculo esquelético são hipertermia maligna, doença do núcleo central, e a doença de Brody. A hipertermia maligna é uma doença autossômica dominante que tem consequências que ameaçam a vida em certos casos cirúrgicos. Anestésicos tais como halotano ou éter e o relaxante muscular succinilcolina podem produzir uma liberação descontrolada de Ca^{++} a partir do RS, resultando, assim, em rigidez do músculo esquelético, taquicardia, hiperventilação e hipertermia. Esta condição é letal se não for tratada imediatamente. Atualmente, existe uma série de testes (envolvendo respostas contráteis de amostras de biópsia do

músculo) para avaliar se um paciente tem hipertermia maligna. A incidência da doença é de aproximadamente 1 por 15.000 crianças e 1 por 50.000 adultos tratados com anestésicos. A hipertermia maligna resulta de um defeito no canal de liberação de Ca^{++} (RyR), o qual se torna ativado na presença dos anestésicos mencionados, provocando a liberação de Ca^{++} no mioplasma e, portanto, prolongando a contração muscular (rigidez). O defeito no RyR não é restrito a um único locus. Em alguns casos, a hipertermia maligna tem sido associada a um defeito no DHPR do túbulo T.

A doença do núcleo central é uma rara patologia autossômica dominante que leva a fraqueza muscular, perda de mitocôndrias no núcleo das fibras musculares esqueléticas, e uma certa desintegração dos filamentos contráteis. Frequentemente, está associada à hipertermia maligna e, portanto, os pacientes com DNC são tratados como se fossem suscetíveis à hipertermia maligna em situações cirúrgicas. Pressupõe-se que os núcleos centrais desprovidos de mitocôndrias constituem áreas com elevado Ca^{++} intracelular decorrente de uma mutação no RyR. Também se especula que a perda de mitocôndrias ocorra quando essas organelas captam Ca^{++} em excesso, o que leva a uma sobrecarga mitocondrial de Ca^{++} .

A doença de Brody é caracterizada por câimbras musculares indolores e prejudicado relaxamento muscular durante o exercício. Por exemplo, em uma corrida escada acima, uma pessoa afetada tem seus músculos enrijecidos e, temporariamente, estes não podem ser usados. Esta anomalia de relaxamento é observada nos músculos das pernas, braços e pálpebras, e a resposta é agravada com o frio. A doença de Brody pode ser tanto autossômica recessiva quanto autossômica dominante, podendo envolver mutações em até três genes. No entanto, é rara (afeta 1 em cada 10 milhões de nascimentos). Essa patologia parece resultar da diminuição da atividade da bomba de Ca^{++} SERCA1, encontrada nos músculos esqueléticos de contração rápida (consulte a seção “Tipos de Músculo Esquelético”). A diminuição da atividade da SERCA1 tem sido associada a mutações no gene que codifica a SERCA1, embora outros fatores possam contribuir para a diminuição da captação de Ca^{++} do RS pelo músculo esquelético de contração rápida de indivíduos com doença de Brody.

A miotonia congênita também está associada a contrações musculares prolongadas (câimbras indolores) após contrações voluntárias. Resulta de mutações no gene CLCN1, que codifica o canal de cloreto do tipo 1 dependente da voltagem presente no sarcolema e nos túbulos T do músculo esquelético. A condutância de cloreto no músculo esquelético é importante para a repolarização e a estabilização do potencial de membrana, e assim a mutação deste canal leva à redução da condutância de cloreto nos músculos esqueléticos de indivíduos com miotonia congênita, resultando em hiperexcitabilidade da fibra muscular. A contração voluntária pode, portanto, ser seguida por uma série de potenciais de ação (pós-depolarizações) no músculo, levando a contrações prolongadas (ou seja, câimbras). A epinefrina (p. ex., durante situações de estresse) piora a condição, como mostrado na cabra miotônica (“que desmaia”). A rigidez muscular pode ser aliviada por contrações repetidas (i. e., fenômeno de aquecimento), embora não se saiba o mecanismo pelo qual acontece. As mutações no gene CLCN1 na miotonia congênita podem ser transmitidas tanto na forma autossômica recessiva (como na doença de Becker, um tipo de miotonia congênita) quanto na forma autossômica dominante (como na doença de Thomsen, o outro tipo de miotonia congênita). A prevalência da miotonia congênita é de aproximadamente 1 por 100.000 em todo o mundo; a incidência é mais elevada ($\approx 1:10.000$) no norte da Escandinávia.

Se a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular ainda estiver elevada, a miosina é submetida a outro ciclo de pontes cruzadas, levando a uma contração adicional do músculo. Uma ação de catraca do componente de ponte cruzada é capaz de mover o filamento fino por aproximadamente 10 nm. O ciclo continua até que a SERCA bombeie o Ca^{++} de volta para o RS. Quando a $[\text{Ca}^{++}]$ diminui, o Ca^{++} se dissocia da troponina C e o complexo troponina-tropomiosina se movimenta, bloqueando os locais de ligação da miosina no filamento de actina. Se o fornecimento de ATP se esgotar, como ocorre com a morte, o ciclo para no estado c com a formação permanente de complexos de actina-miosina (i. e., estado de rigidez). Neste estado, o músculo permanece rígido, e a condição é chamada de rigor mortis.

Como já mencionado, a formação dos filamentos grossos envolve a associação de moléculas de miosina em uma orientação cauda-cauda para produzir uma orientação bipolar (Fig. 12.6). Tal orientação bipolar permite que a miosina puxe os filamentos de actina para o centro do sarcômero durante o ciclo de pontes cruzadas. As moléculas de miosina também estão orientadas em uma disposição helicoidal no filamento grosso de tal modo que as pontes cruzadas se estendam em direção a cada um dos seis filamentos finos em torno do filamento grosso (Fig. 12.3). Estas projeções de miosina/pontes cruzadas podem ser vistas em micrografias eletrônicas do músculo esquelético e parecem se estender perpendicularmente a partir dos filamentos grosso em repouso. No estado contraído, as pontes cruzadas de miosinas se inclinam em direção ao centro do sarcômero, o que é compatível com a ação de catraca da cabeça da miosina.

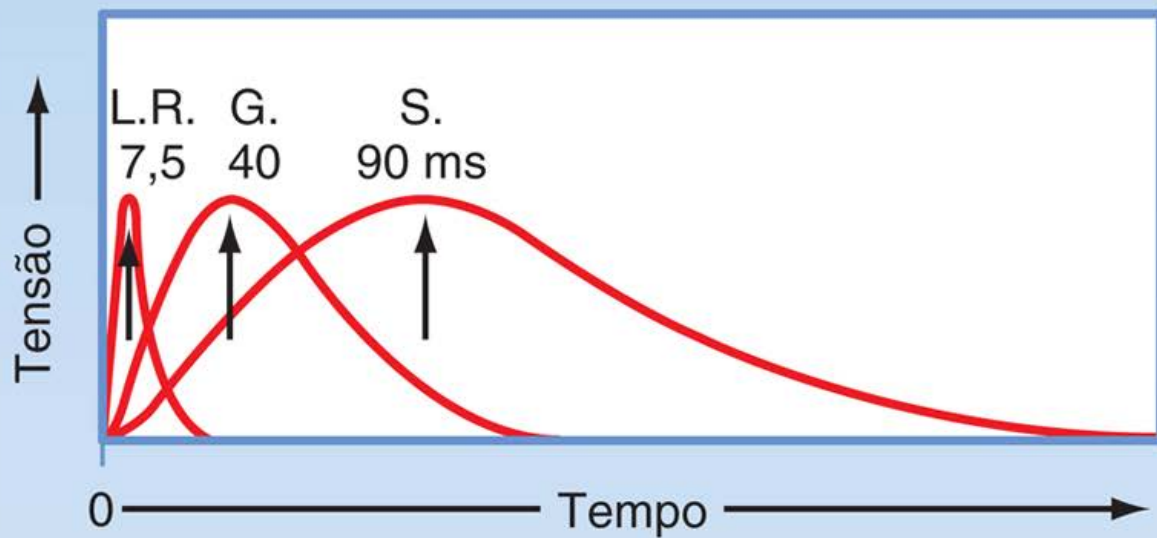
O mecanismo do ciclo de pontes cruzadas descrito acima é chamado de teoria dos filamentos deslizantes porque a ponte cruzada de miosina puxa o filamento fino de actina na direção do centro do sarcômero, o que resulta em um aparente “deslizamento” do filamento fino passando pelo filamento grosso. Há, no entanto, incerteza sobre quantas moléculas de miosina contribuem para a geração de força, e se ambas as cabeças de miosina em uma dada molécula de miosina estão envolvidas. Calculou-se que pode haver 600 cabeças de miosina por filamento grosso, com uma estequiometria de uma cabeça de miosina por 1,8 molécula de actina. Como resultado de considerações estéricas, é pouco provável que todas as cabeças de miosina possam interagir com a actina, e esses cálculos sugerem que, mesmo durante a geração de força máxima, apenas 20% a 40% das cabeças de miosina se ligam à actina.

A conversão de energia química (i. e., o ATP) em energia mecânica pelo músculo é altamente eficiente. Em preparações de músculo isolado, a eficiência mecânica máxima ($\approx 65\%$ de eficiência) é obtida a uma força submáxima de 30% da tensão

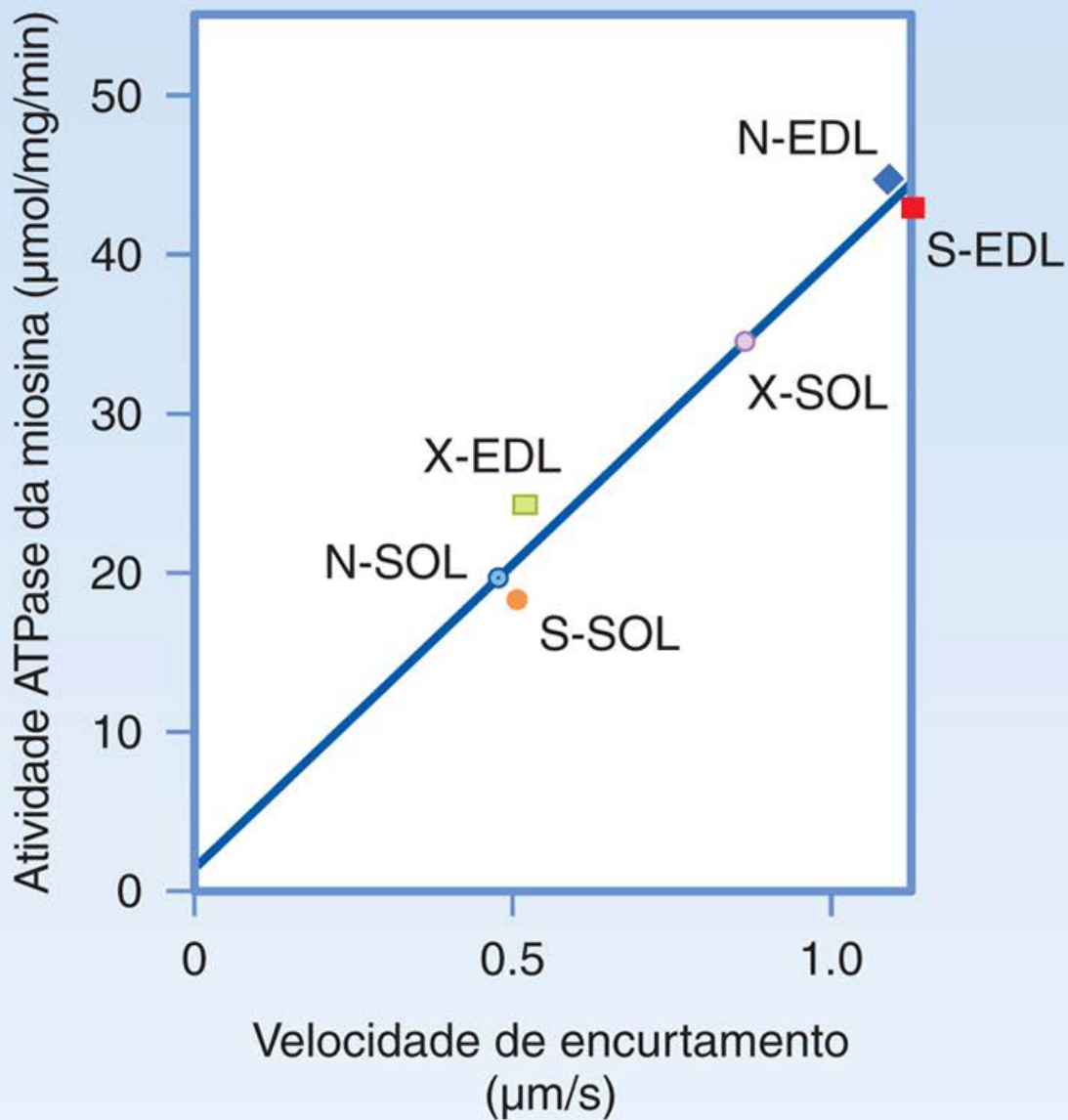
máxima. Nos seres humanos que executam constantemente exercício ergométrico, a eficiência mecânica varia de 40% a 57%.

Tipos de Músculo Esquelético

De acordo com a velocidade de contração, as fibras musculares esqueléticas podem ser classificadas em dois grupos: fibras musculares de contração rápida e fibras musculares de contração lenta. Conforme ilustrado na [Fig. 12.14A](#), o reto lateral dos olhos se contrai muito rapidamente, atingindo seu pico de tensão após 8 ms de um potencial de ação e, em seguida, relaxa rapidamente, resultando em um curto período de contração. Em contraste, o músculo sóleo da perna requer 90 ms para atingir o pico de tensão em resposta a um potencial de ação e, em seguida, ele relaxa lentamente. O músculo gastrocnêmio requer um tempo intermediário para atingir o pico de tensão (40 ms) devido à presença tanto de fibras musculares de contração rápida quanto de contração lenta neste músculo.



A



B

FIG. 12.14 A, Os músculos variam de acordo com a velocidade de contração. G, músculo gastrocnêmio da perna; LR, músculo reto lateral do olho; S, músculo sóleo da perna. B, A velocidade de encurtamento correlaciona-se com a atividade ATPase da miosina. N-SOL, músculo sóleo normal (contração lenta); N-EDL, músculo extensor digital longo normal (contração rápida); S-EDL, músculo extensor digital longo autoinervado (nervo motor EDL dissecado e reconstruído); S-SOL, músculo sóleo autoinervado (nervo motor sóleo dissecado)

e reconstruído); X-EDL, músculo extensor digital longo com inervação cruzada (EDL innervado pelo nervo motor sóleo); X-SOL, músculo SOL com inervação cruzada (sóleo innervado pelo nervo motor do EDL). (A, Montcastle V [ed]. Medical Physiology. 12th ed. St. Louis: Mosby; 1974. B, De Bérány M, Close RI. J Physiol. 1971;213:455.)

A diferença na velocidade de contração entre os músculos de contração rápida e lenta está correlacionada com a atividade ATPase da miosina (Fig. 12.14B), que, por sua vez, reflete o tipo de miosina presente na fibra muscular (Fig. 12.15; Tabela 12.1). Assim, as fibras musculares de contração rápida contêm isoformas de miosina que hidrolisam rapidamente o ATP, ao passo que as fibras musculares de contração lenta contêm isoformas de miosina que hidrolisam lentamente o ATP. Estes dois tipos de isoforma de miosina têm a mesma estrutura básica descrita anteriormente, com duas cadeias pesadas e dois pares de cadeias leves, embora eles difiram na composição dos aminoácidos.

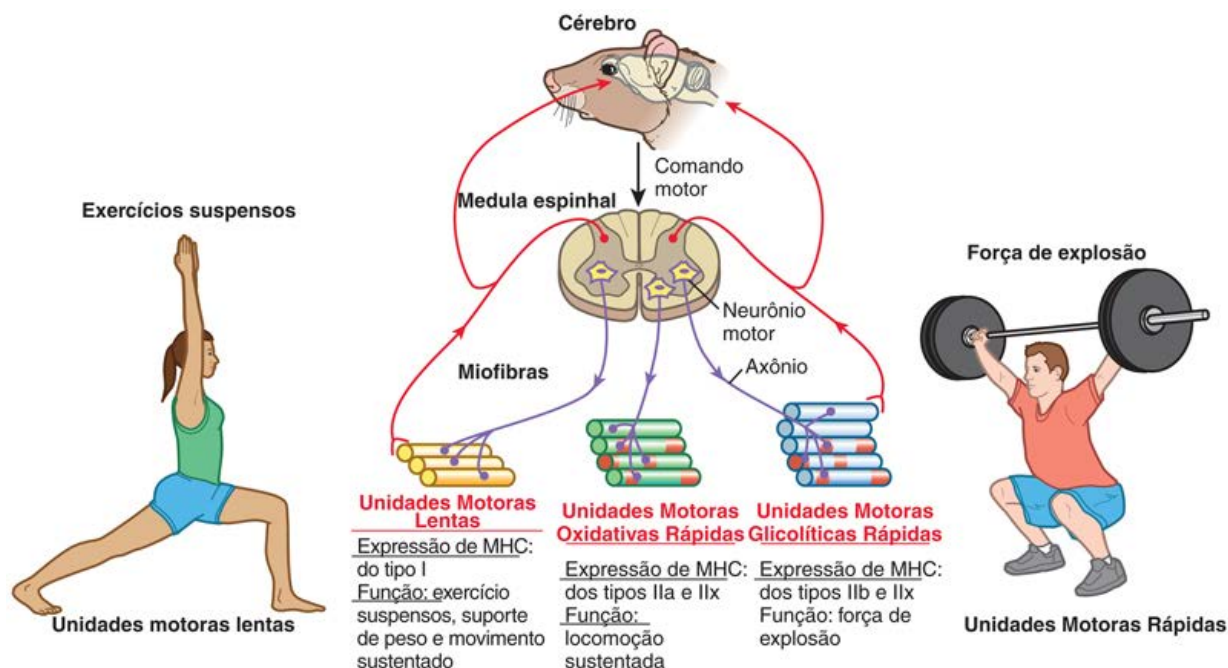


FIG. 12.15 Comparação dos três fenótipos de unidades motoras básicas no músculo esquelético das extremidades e do tronco. MHC, cadeia pesada da miosina. (Redesenhado de Baldwin K, Haddad F, Pandorf C, et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. Front Physiol. 2013;4:284.)

Tabela 12.1

Classificação Básica dos Tipos de Fibras Musculares Esqueléticas

Parâmetros de Classificação	Tipo I: Oxidativo Lento	Tipo IIa: Oxidativo Rápido	Tipo IIb: Glicolítico Rápido
Isoenzima da miosina (Taxa da ATPase) e parâmetros genéticos	Lento do tipo I	Rápido dos tipos IIa e IIx	Rápido dos tipos IIb* e IIx
Capacidade de bombeamento de Ca ²⁺ reticular sarcoplasmático	Moderada	Alta	Alta
Diâmetro (distância de difusão)	Moderado	Moderado	Grande
Capacidade oxidativa: conteúdo mitocondrial, densidade capilar, mioglobina	Alta	Moderada	Baixa
Capacidade glicolítica	Moderada	Alta	Alta

* Em humanos, as fibras musculares esqueléticas "glicolíticas rápidas" tipicamente expressam a isoenzima de miosina do tipo IIx em vez da isoenzima de miosina do tipo IIb. Em contraste, os roedores expressam um tipo de fibra muscular de contração lenta (tipo I) e três tipos de fibras musculares de contração rápida (expressando isoenzimas de miosina do tipo IIa, IIx ou IIb); as fibras musculares do tipo IIx possuem propriedades metabólicas intermediárias entre as fibras musculares dos tipos IIa e IIb. A isoenzima de miosina do tipo IIx pode ser coexpressa com a isoenzima de miosina do tipo IIa em fibras musculares "oxidativas rápidas". No texto, a designação simples fibra do tipo II refere-se às fibras musculares glicolíticas rápidas.

É muito difícil converter uma fibra muscular de contração lenta em uma fibra de contração rápida, embora essa conversão possa ser realizada por inervação cruzada, o que envolve a interligação cirúrgica de dois neurônios motores. Conforme ilustrado na Fig. 12.14B, quando o músculo sóleo e o músculo extensor digital longo foram submetidos à inervação cruzada

de modo que a contração do músculo sóleo foi controlada pelo neurônio do músculo extensor digital longo (e vice-versa), a velocidade da contração e da atividade ATPase da miosina do músculo sóleo aumentou (marcado como X-SOL na Fig. 12.14), ao passo que o músculo extensor digital longo exibiu uma diminuição na velocidade de encurtamento e da atividade ATPase da miosina (marcado como X-EDL). Assim, a inervação motora da fibra muscular desempenha um papel importante na determinação de qual tipo de isoforma de miosina é expressa na fibra muscular. Estudos posteriores mostraram que a concentração de cálcio intracelular no músculo (consequência dos diferentes padrões de atividade dos neurônios motores) foi um determinante importante no fato de a fibra muscular expressar a isoforma de miosina lenta ou a isoforma de miosina rápida (veja a seção “Crescimento e Desenvolvimento”).

As isoformas de miosina expressas no músculo esquelético podem ser distinguidas com base na composição da cadeia pesada de miosina (Fig. 12.15 e Tabela 12.1). As fibras musculares de contração lenta expressam a cadeia pesada de miosina do tipo I, enquanto as fibras de contração rápida podem conter o tipo IIa, o tipo IIx, ou o tipo IIb da cadeia pesada de miosina. Algumas fibras musculares de contração rápida podem conter uma mistura de isoformas de miosina do tipo II.

Os músculos esqueléticos de contração lenta também são caracterizados por uma elevada capacidade oxidativa (Tabela 12.1), que, em combinação com a baixa atividade ATPase da miosina, contribui para a resistência à fadiga dessas fibras. A capacidade oxidativa das fibras musculares de contração rápida varia de relativamente elevada (nas fibras musculares que expressam a cadeia pesada de miosina do tipo IIa) a baixa (nas fibras musculares que expressam cadeias pesadas de miosina do tipo IIb). A baixa capacidade oxidativa das fibras musculares rápidas do tipo IIb, juntamente com a elevada atividade ATPase da miosina, aumenta a suscetibilidade destas fibras musculares à fadiga. Os seres humanos, no entanto, raramente expressam a cadeia pesada de miosina do tipo IIb. As miosinas do tipo IIb são expressas em pequenos animais, tais como coelhos e ratos.

Geralmente, as unidades motoras são compostas por um único tipo de fibra muscular (Tabela 12.2; Fig. 12.15), a menos que as fibras musculares estejam passando por uma transição. As condições que podem desencadear uma alteração no tipo de miosina expressa em uma fibra muscular de uma unidade motora são crônicas e incluem: a microgravidade (em voos espaciais), a desnervação e a descarga crônica. Essas condições estão associadas à atrofia grave e à promoção de uma transição gradual da expressão de miosina de músculo lento (tipo I) para a expressão de miosina de músculo rápido (tipos IIa e IIx).

Tabela 12.2

Propriedades das Unidades Motoras

Características	Classificação da Unidade Motora	
	Tipo I	Tipo II
Propriedades do Nervo		
Diâmetro celular	Pequeno	
Velocidade de condução	Rápida	
Excitabilidade	Alta	
Propriedades das Células Musculares		
Número de fibras	Poucas	Muitas
Diâmetro da fibra	Moderado	Grande
Força da unidade	Baixa	Alta
Perfil metabólico	Oxidativo	Glicolítico
Velocidade de contração	Moderada	Rápida
Fadigabilidade	Baixa	Alta

Uma função importante das unidades motoras lentas é a manutenção da postura (Fig. 12.15). A baixa atividade ATPase da miosina em unidades motoras lentas, juntamente com a sua elevada capacidade oxidativa, facilita a capacidade destas unidades motoras lentas de manter a postura com baixo custo de energia e, assim, resistir à fadiga. O menor diâmetro das fibras musculares lentas, e a densidade capilar mais elevada no músculo lento, também ajuda o músculo lento a resistir à fadiga.

O músculo rápido, em contraste, é recrutado para atividades que necessitem de movimentos mais rápidos ou com mais força, ou ambos (Fig. 12.15). O halterofilismo, por exemplo, pode exigir uma grande quantidade de energia em um curto período de tempo. A fim de atender às demandas de mais força, unidades motoras adicionais são recrutadas. Em comparação com as unidades motoras lentas, as unidades motoras rápidas tipicamente contêm mais fibras musculares (Tabela 12.2). As fibras musculares rápidas também têm um diâmetro maior do que as fibras musculares lentas. Logo, o recrutamento de unidades motoras rápidas pode ajudar a atender à crescente demanda de atividades sequenciais, como o levantamento de peso. A elevada atividade ATPase da miosina em fibras musculares rápidas e o aumento da distância de difusão (consequência do grande diâmetro das fibras musculares rápidas), no entanto, aumentam a suscetibilidade das fibras musculares rápidas à fadiga. Outras diferenças entre os músculos rápidos e lentos são as seguintes:

1. O neurônio motor no músculo lento é mais facilmente excitado do que no músculo rápido e, portanto, os músculos lentos são normalmente recrutados em primeiro lugar. Como afirmado anteriormente, a capacidade oxidativa elevada do músculo lento, juntamente com a baixa atividade ATPase da miosina, ajuda a reduzir a suscetibilidade à fadiga do músculo lento.
2. A junção neuromuscular do músculo rápido difere daquela observada no músculo lento em termos de conteúdo de vesículas de acetilcolina, quantidade de acetilcolina liberada, densidade de receptores nicotínicos, atividade da acetilcolinesterase, e densidade de canais de Na na membrana celular da fibra muscular. Todas essas diferenças conferem ao músculo de contração rápida maior capacidade de gerar um potencial de ação. Durante a estimulação repetitiva, no entanto, essa capacidade é reduzida rapidamente (mais rapidamente do que o observado no músculo lento).
3. O RS é mais desenvolvido no músculo de contração rápida do que no músculo lento, havendo níveis mais elevados de RYR, SERCA, Ca luminal e uma maior proporção de DHPR/RYR, o que promove o aparecimento de um Ca intracelular transitório maior e mais rápido no músculo rápido, fundamental para uma contração rápida e enérgica.

Além das diferenças entre as fibras de contração rápida e as de contração lenta observadas acima, outras proteínas musculares também são expressas de uma forma específica ao tipo de fibra. Tais proteínas são as três subunidades de troponina, tropomiosina e proteína C. A expressão diferencial das isoformas de troponina e de tropomiosina influencia a dependência de Ca^{++} da contração. As fibras de contração lenta começam a desenvolver a tensão na $[\text{Ca}^{++}]$ inferior à das fibras rápidas. Esta diferença na sensibilidade ao Ca^{++} está relacionada, em parte, com o fato da isoforma de troponina C nas fibras lentas ter apenas um único local de ligação ao Ca^{++} com baixa afinidade, ao passo que a troponina C das fibras rápidas tem dois sítios de ligação de baixa afinidade. As diferenças na necessidade de Ca^{++} para a contração, no entanto, não são restritas às diferenças nas isoformas de troponina C. Também são encontradas diferenças nas isoformas de troponina T e de tropomiosina. Logo, a regulação da dependência de Ca^{++} para a contração é complexa e envolve o papel de várias proteínas no filamento fino. A fosforilação da cadeia leve reguladora da miosina pela proteína quinase da cadeia leve de miosina dependente de Ca^{++} /calmodulina, no entanto, pode aumentar a sensibilidade ao Ca^{++} durante a contração, particularmente nas fibras musculares rápidas (em parte devido à maior atividade relatada da quinase de cadeia leve de miosina).

Modulação da Força de Contração

Recrutamento

Um meio simples de aumentar a força de contração de um músculo é recrutar mais fibras musculares. Uma vez que todas as fibras musculares no interior de uma unidade motora são ativadas simultaneamente, um músculo recruta mais fibras musculares por meio do recrutamento de mais unidades motoras. Como mencionado, as fibras musculares podem ser classificadas como de contração rápida ou lenta. O tipo de fibra é determinado pela sua inervação. Uma vez que todas as fibras em uma unidade motora são inervadas por um único neurônio motor α , todas as fibras dentro de uma unidade motora são do mesmo tipo. As unidades motoras de contração lenta tendem a ser pequenas (100 a 500 fibras musculares) e são inervadas por um neurônio motor α que é facilmente excitado (Tabela 12.2). As unidades motoras de contração rápida, em contraste, tendem a ser grandes (contendo 1.000 a 2.000 fibras musculares) e são inervadas por neurônios motores que são mais difíceis de excitar. Assim, as unidades motoras lentas tendem a ser recrutadas em primeiro lugar. Quanto mais força é necessária, mais unidades motoras de contração rápida são recrutadas. A vantagem de tal estratégia de recrutamento é que as primeiras fibras musculares recrutadas são aquelas que têm elevada resistência à fadiga. Além disso, o pequeno tamanho das unidades motoras de contração lenta permite um controle motor mais apurado com baixos níveis de força. O processo de aumentar a força de contração por meio do recrutamento de unidades motoras adicionais é denominado somação espacial, pois as forças de cada fibra muscular são “somadas” dentro de uma área maior do músculo. Isto é diferente da somação temporal, que será discutida adiante.

Tétano

Os potenciais de ação nos músculos esqueléticos são bastante uniformes e levam à liberação reprodutível de pulsos de Ca^{++} a partir do RS (Fig. 12.16). Um único potencial de ação libera Ca^{++} suficiente para causar uma contração rápida (abalo). No entanto, a duração desta contração é muito curta porque o Ca^{++} é rapidamente bombeado de volta para o RS. Se o músculo é estimulado uma segunda vez antes que esteja totalmente relaxado, a força de contração aumenta (painel do meio da Fig. 12.16). Assim, as forças de contração são amplificadas com o aumento da frequência dos estímulos. Em um alto nível de estimulação, a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular aumenta e é mantida durante todo o período de estimulação (painel da direita da Fig. 12.16), e a força desenvolvida excede em muito a observada durante um abalo. Esta resposta é denominada tétano. Com estímulos de frequência intermediária, a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular retorna à linha basal logo antes do próximo estímulo. No entanto, há um aumento gradual na força (painel do meio da Fig. 12.16). Este fenômeno é denominado tétano incompleto. Em ambos os casos, o aumento da frequência de estimulação produz uma fusão de abalos.

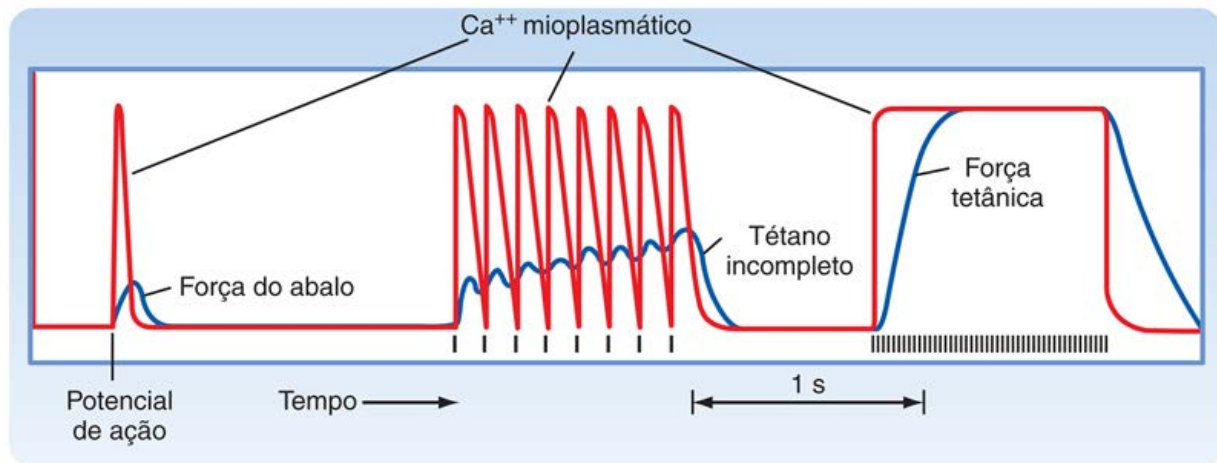


FIG. 12.16 O Aumento da Frequência de Estimulação Elétrica Resulta em um Aumento na Força de Contração do Músculo Esquelético. Isto é atribuível ao prolongamento do Ca^{++} intracelular transitório e é denominado tétano. O tétano incompleto resulta do início de outro aumento de Ca^{++} intracelular transitório antes do músculo ter relaxado completamente. Logo, há um somatório das forças de contração. Veja o texto para detalhes.

Em comparação com o que ocorre durante o tétano, a pequena geração de força durante uma contração rápida pode ser devido à presença de um componente elástico em série no músculo. Especificamente, quando o músculo é pouco estirado logo após o início do potencial de ação, ele gera uma força de contração que se aproxima da força tetânica máxima. Este resultado, somado com a observação de que as alterações intracelulares de Ca^{++} durante um abalo são comparáveis com o que se observa durante o tétano, sugere que Ca^{++} suficiente é liberado para o mioplasma durante uma contração rápida para permitir que as interações actina-miosina produzam a tensão máxima. Entretanto, a duração do Ca^{++} intracelular transitório durante uma contração rápida é tão curta que os elementos contráteis podem não ter tempo suficiente de estirar completamente os componentes elásticos em série na fibra e no músculo. Como resultado, a tensão observada é submáxima.

Um aumento na duração do Ca^{++} intracelular transitório observado no tétano fornece ao músculo tempo suficiente para esticar completamente o componente elástico em série, resultando, assim, na expressão da força contrátil plena proveniente das interações actina-miosina (i. e, tensão máxima). Assim, espera-se que o estiramento parcial do componente elástico em série (como é esperado durante uma única contração), seguido de uma nova estimulação do músculo antes de relaxamento completo, leve a um nível intermediário de tensão semelhante ao observado no tétano incompleto. A localização do componente elástico em série no músculo esquelético não é conhecida. Uma potencial fonte é a própria molécula de miosina. Além disso, é provável que existam outras fontes de componente elástico em série, tais como o tecido conjuntivo e a titina.

A frequência dos estímulos necessária para produzir o tétano depende de se a unidade motora é composta por fibras rápidas ou lentas ([Fig. 12.17](#)). As fibras lentas podem ser tetanizadas a frequências mais baixas do que as fibras rápidas. A capacidade do músculo de contração lenta de tetanizar as frequências de estimulação inferiores reflete, pelo menos em parte, a maior duração da contração destas fibras. Como também ilustrado na [Figura 12.17](#), as fibras rápidas de contração desenvolvem uma força máxima maior do que as fibras lentas porque as fibras rápidas são maiores em diâmetro do que as fibras lentas e há mais fibras em uma unidade motora rápida do que em uma unidade motora lenta.

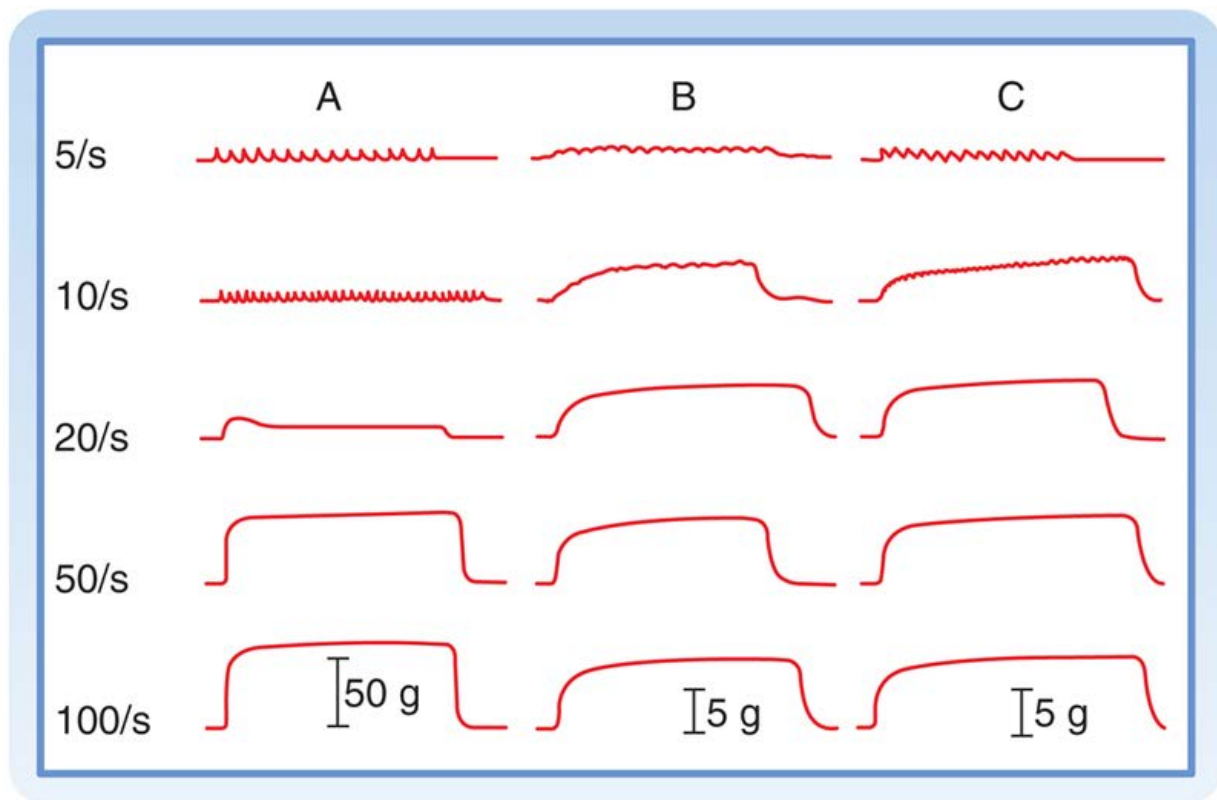


FIG. 12.17 Os Músculos de Contração Lenta Exibem Tétano com uma Frequência de Estimulação Menor do que os Músculos de Contração Rápida. A, Unidade motora de contração rápida no músculo gastrocnêmio. B, Unidade motora de contração lenta no músculo gastrocnêmio. C, Unidade muscular de contração lenta no músculo sóleo. As unidades motoras foram estimuladas com as frequências indicadas à esquerda. A tensão (em gramas) gerada durante a contração é indicada pelos suportes verticais sob as curvas. Observe a grande força gerada pela unidade motora de contração rápida (A). (De Montcastle V [ed]. Medical Physiology. 12th ed. St. Louis: Mosby:1974.)

Modulação da Força por Arco Reflexo

Reflexo de Estiramento

Os músculos esqueléticos contêm fibras sensoriais (fusos musculares; também chamados de fibras intrafusais) que correm paralelamente às fibras musculares esqueléticas. Os fusos musculares avaliam o grau de estiramento do músculo, bem como a velocidade de contração. No reflexo de estiramento, o estiramento rápido do músculo (p. ex., tocar o tendão) alonga os fusos musculares e resulta em um aumento na frequência dos potenciais de ação nos neurônios sensoriais aferentes do fuso. Estas fibras aferentes, por sua vez, excitam os neurônios motores α na medula espinhal que inervam o músculo estirado. O resultado deste arco reflexo é uma contração induzida por estiramento do músculo que não requer o estímulo de centros cerebrais. De maneira oposta, quando o músculo se encurta, também ocorre um estímulo eferente ao fuso, encurtando o fuso e aumentando sua capacidade de responder ao estiramento do músculo. Por meio de sua ação, os fusos musculares fornecem um feedback para o músculo em termos de comprimento e, assim, ajudam a manter uma articulação em um ângulo determinado.

Órgão Tendinoso de Golgi

Os órgãos tendinosos de Golgi estão localizados nos tendões dos músculos e fornecem feedback sobre o status da contração do músculo. O principal componente do órgão tendinoso é um fascículo alongado de feixes de colágeno que está em série com as fibras musculares e responde às contrações das fibras musculares individuais. Um dado órgão tendinoso pode acompanhar várias fibras de contração rápida ou de contração lenta do músculo (ou a ambas) e enviar impulsos por fibras nervosas aferentes do tipo Ib em resposta à contração do músculo. Os impulsos aferentes do tipo Ib entram na medula espinhal e promovem (1) a inibição de neurônios motores α para os músculos em contração (e sinérgicos) e (2) a excitação dos neurônios motores α para os músculos antagonistas. As ações inibitórias são mediadas através de interneurônios na medula que liberam um transmissor inibitório para o neurônio motor α e geram um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). Além disso, os impulsos aferentes do tipo Ib também são enviados aos centros superiores do cérebro (entre os quais o córtex motor e o cerebelo). Acredita-se que o feedback a partir dos órgãos tendinosos em resposta à contração muscular possa suavizar a progressão da contração muscular, limitando o recrutamento de unidades motoras adicionais. É interessante que a resposta do órgão tendinoso não está linearmente relacionada com a força; em vez disso, essa resposta cai em níveis maiores de força, o que pode facilitar o recrutamento de unidades motoras em níveis mais elevados de esforço.

Tônus do Músculo Esquelético

O sistema esquelético suporta o corpo em uma postura ereta com um gasto relativamente baixo de energia. No entanto, mesmo em repouso, os músculos normalmente apresentam algum nível de atividade contrátil. Músculos isolados (i. e., denervados) e não estimulados estão em um estado relaxado e são descritos como flácidos. No entanto, os músculos relaxados no corpo estão relativamente firmes. Esta firmeza, ou tônus, é causada por baixos níveis de atividade contrátil em algumas das unidades motoras e é comandada por arcos reflexos dos fusos musculares. A interrupção do arco reflexo por secionamento das fibras aferentes sensoriais abole este tônus muscular em repouso. O tônus no músculo esquelético é distinto do “tônus” no músculo liso (Cap. 14).

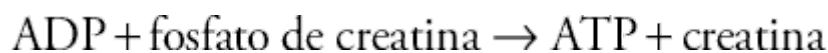
Fontes de Energia durante a Contração

Trifosfato de Adenosina (ATP)

As células musculares convertem energia química em energia mecânica. O ATP é a fonte de energia (química) utilizada para essa conversão. O estoque de ATP no músculo esquelético é pequeno, e capaz de suportar apenas algumas contrações se não for reabastecido. Esta reserva, no entanto, é continuamente reabastecida durante a contração, conforme será descrito adiante, de modo que, mesmo quando há fadiga muscular, os estoques de ATP são apenas modestamente diminuídos.

Fosfato de Creatina

As células musculares contêm fosfato de creatina (ou creatinofosfato), que é utilizado para converter ADP em ATP e, assim, reabastecer o estoque de ATP durante a contração muscular. O estoque de fosfato de creatina representa a fonte imediata de alta energia para reposição do ATP no músculo esquelético, especialmente durante o exercício intenso. A enzima creatina fosfoquinase (CPK) catalisa essa reação:



Embora grande parte da creatina fosfoquinase esteja presente no mioplasma, uma pequena quantidade se localiza no filamento grosso (perto da linha H). No filamento grosso, a creatina fosfoquinase pode participar na ressíntese rápida de ATP perto das cabeças de miosina durante a contração muscular. O armazenamento de fosfato criado, no entanto, é apenas cerca de cinco vezes o tamanho do armazenamento de ATP e, portanto, não pode suportar períodos prolongados de contração (menos do que 1 minuto de atividade muscular máxima). A fadiga muscular esquelética durante o exercício intenso está associada à depleção do estoque de fosfato de creatina, embora, como descrito posteriormente, isso não implique necessariamente que a fadiga é causada por esgotamento do estoque de fosfato de creatina. Uma vez que a reação catalisada pela creatina fosfoquinase é reversível, a célula muscular reabastece o estoque de fosfato de creatina durante a recuperação da fadiga utilizando ATP sintetizado por meio da fosforilação oxidativa.

Carboidratos

As células musculares contêm glicogênio, o qual pode ser metabolizado durante a contração muscular para fornecer glicose para a fosforilação oxidativa e para a glicólise, processos que geram ATP para reabastecer o estoque celular. As células musculares também captam glicose do sangue, um processo que é estimulado por insulina (Cap. 39). Na metabolização do glicogênio, a enzima citosólica fosforilase libera resíduos de glicose 1-fosfato (a partir do glicogênio), os quais são, em seguida, metabolizados por uma combinação de glicólise (no citosol) e fosforilação oxidativa (na mitocôndria) para originar o equivalente a 37 moles de ATP por mole de glicose 1-fosfato. A glicose proveniente do sangue, quando metabolizada, produz 36 moles de ATP por mole de glicose porque 1 ATP é utilizado para fosforilar a glicose no início da glicólise. Estes rendimentos de ATP, no entanto, são dependentes de um fornecimento adequado de oxigênio. Ao contrário, sob condições anaeróbicas, o metabolismo do glicogênio e da glicose produz apenas 3 e 2 moles de ATP por mole de glicose 1-fosfato e glicose, respectivamente (juntamente com 2 moles de lactato). Como será discutido posteriormente, a fadiga muscular durante o exercício prolongado está associada à depleção dos estoques de glicogênio no músculo.

Ácidos Graxos e Triglicerídeos

Os ácidos graxos representam uma importante fonte de energia para as células musculares durante o exercício prolongado. As células musculares contêm ácidos graxos, mas também pode captá-los a partir do sangue. Além disso, as células musculares podem armazenar triglicerídeos, os quais podem ser hidrolisados, quando necessário, para produzir ácidos graxos. Os ácidos graxos são submetidos à oxidação dentro das mitocôndrias. Para os ácidos graxos serem introduzidos nas mitocôndrias, no entanto, eles são convertidos em acilcarnitina no citosol e, em seguida, transportados para a mitocôndria, onde são convertidos em acil-coenzima A (acil-CoA). Dentro da mitocôndria, a acil-CoA é submetida à β -oxidação e gera acetil-CoA, que entra depois no ciclo do ácido cítrico e finalmente produz ATP.

Débito de Oxigênio

Se a demanda de energia do exercício não puder ser atendida pela fosforilação oxidativa, ocorre um débito de oxigênio. Após a conclusão do exercício, a respiração permanece acima do nível de repouso para “pagar” este débito de oxigênio. O consumo adicional de oxigênio durante esta fase de recuperação é usado para restaurar os níveis de metabólitos (tais como o fosfato de creatina e o ATP) e metabolizar o lactato gerado pela glicólise. O aumento dos trabalhos cardíaco e respiratório durante a recuperação também contribui para o aumento do consumo de oxigênio visto neste momento e explica por que “paga-se” mais oxigênio do que foi “emprestado”. Mesmo de baixa intensidade, o exercício físico gera algum débito de oxigênio, pois as unidades motoras oxidativas lentas consomem uma quantidade considerável do ATP derivado do fosfato de creatina ou da glicólise antes que o metabolismo oxidativo possa aumentar a produção de ATP para satisfazer a demanda aumentada. O débito de oxigênio é muito maior no exercício extenuante, quando as unidades motoras glicolíticas rápidas são usadas (Fig. 12.18). O débito de oxigênio é aproximadamente igual à energia consumida durante o exercício menos aquela fornecida pelo metabolismo oxidativo (i. e., as áreas escuras e claras na Fig. 12.18 são aproximadamente iguais). Como indicado anteriormente, o oxigênio adicional utilizado durante a recuperação do exercício constitui os requisitos de energia para restaurar os níveis normais de metabólitos.

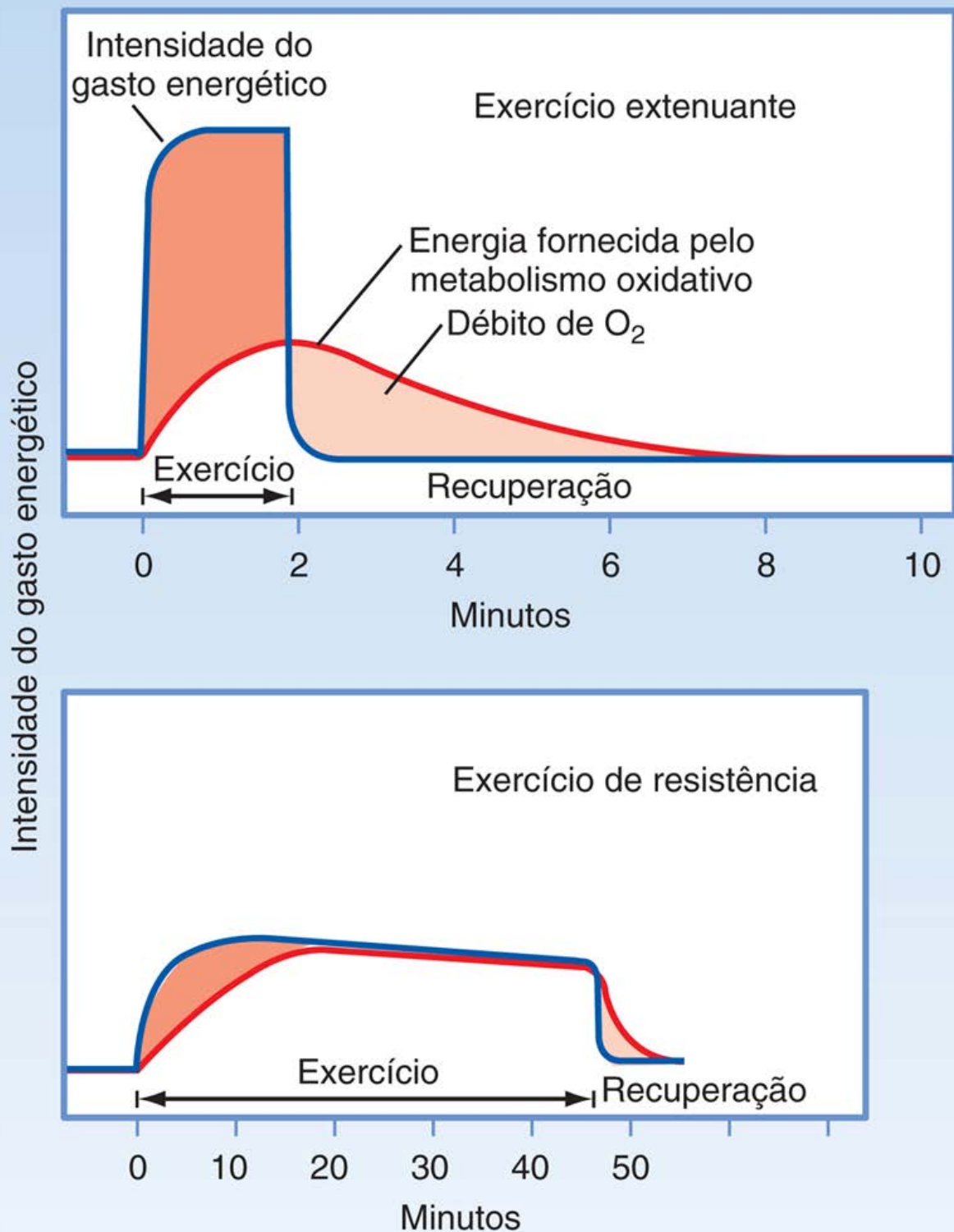


FIG. 12.18 Um Débito de Oxigênio é Causado pelo Músculo em Atividade quando o Gasto Energético Excede a Taxa de Produção de Energia pelo Metabolismo Oxidativo. Painel superior, Gasto energético durante o exercício extenuante. Painel inferior, Gasto energético durante o exercício de resistência. Veja o texto para detalhes.

Fadiga

A capacidade do músculo de suprir as necessidades energéticas é um dos principais determinantes da duração do exercício. No entanto, a fadiga não é o resultado da depleção dos estoques de energia. Em vez disso, os subprodutos metabólicos parecem ser os fatores importantes para o aparecimento da fadiga. A fadiga pode potencialmente ocorrer em qualquer um dos pontos envolvidos na contração muscular, desde o cérebro até as células musculares, bem como nos sistemas cardiovascular e respiratório, que mantêm o abastecimento de energia (i. e., ácidos graxos e glicose) e liberam oxigênio para o músculo em exercício.

Vários fatores têm sido implicados na fadiga muscular. Durante breves períodos de tétano, o fornecimento de oxigênio para o músculo é adequado, desde que a circulação esteja intacta. No entanto, a força/tensão gerada durante estes períodos

breves de tétano decaem rapidamente para um nível que pode ser mantido por períodos prolongados (Fig. 12.19). Este decaimento representa a rápida e quase total falência das unidades motoras rápidas. O declínio na força/tensão é acompanhado pela depleção dos estoques de glicogênio e de fosfato de creatina, bem como pelo acúmulo de ácido lático. É importante saber que o declínio na força/tensão ocorre quando o estoque de ATP não é reduzido ao ponto de as fibras musculares entrarem em rigor. Em contraste, as unidades motoras lentas são capazes de atender às demandas de energia de fibras sob esta condição, e elas não apresentam fadiga significativa, mesmo depois de muitas horas. Evidentemente, algum fator relacionado com o metabolismo da energia pode inibir a contração (p. ex., nas fibras rápidas), mas esse fator não foi claramente identificado.

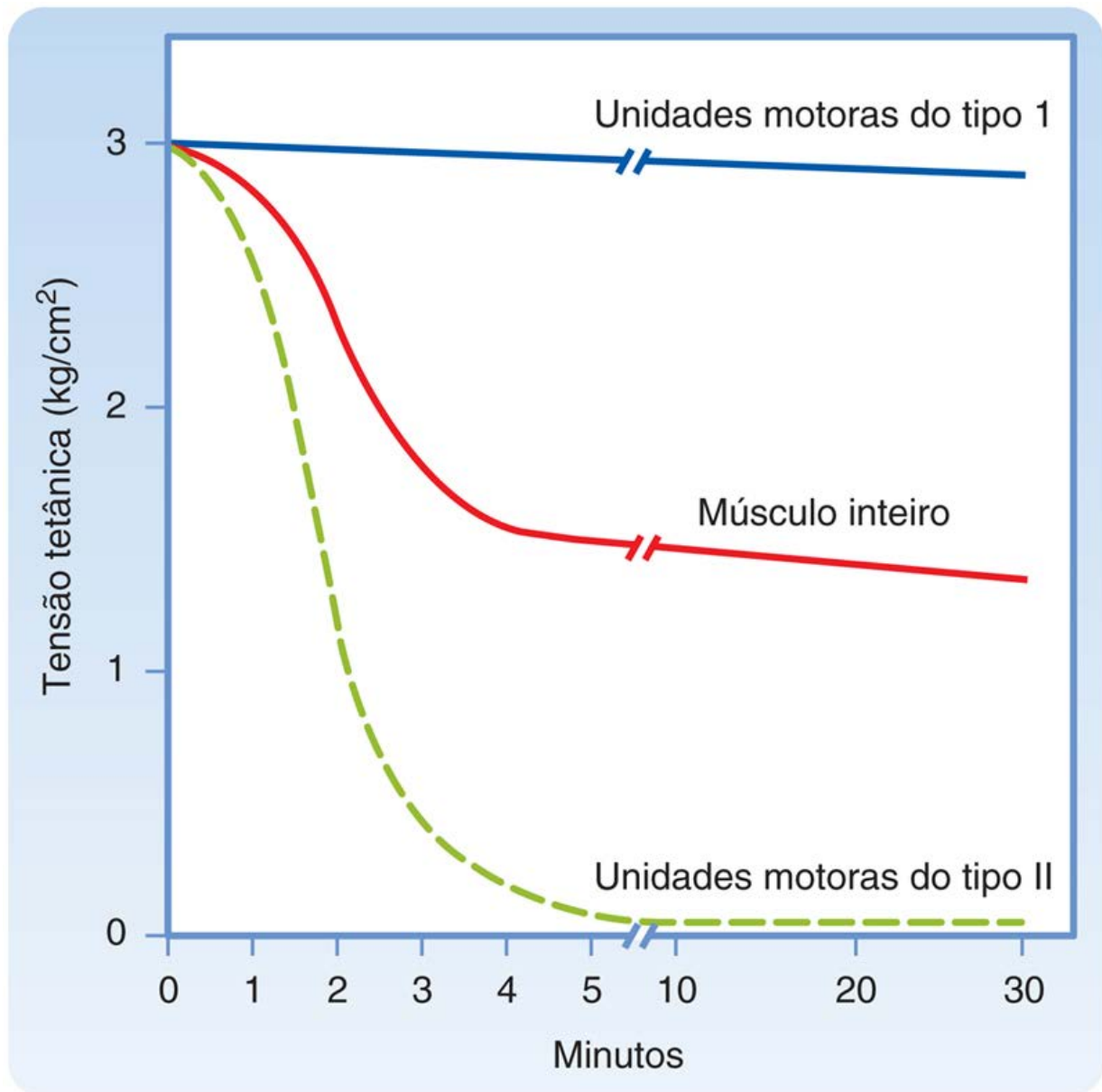


FIG. 12.19 Série de breves estimulações tetânicas do músculo esquelético resulta em uma rápida diminuição da força (tensão tetânica, exemplificada pela linha “Músculo inteiro” no gráfico) que é atribuível à fadiga das unidades motoras de contração rápida (tipo II) no músculo. Sob estas condições, no entanto, as unidades motoras de contração lenta (tipo I) são resistentes à fadiga.

Durante o exercício intenso, o acúmulo de fosfato inorgânico (P_i) e ácido lático no mioplasma é responsável pela fadiga muscular. O acúmulo de ácido lático a níveis tão altos quanto 15 a 26 mM diminui o pH mioplasmático (de ≈ 7 a $\approx 6,2$) e inibe as interações actina-miosina. Esta diminuição do pH reduz a sensibilidade da interação actina-miosina ao Ca^{++} alterando o sítio de ligação ao Ca^{++} na troponina C e diminuindo o número máximo de interações actina-miosina. O P_i também tem sido implicado como um fator importante no desenvolvimento de fadiga durante o exercício intenso na medida em que as concentrações de fosfato podem aumentar de cerca de 2 mM em repouso para cerca de 40 mM no músculo em trabalho. Tal elevação na $[P_i]$ pode reduzir a tensão por pelo menos três mecanismos diferentes: (1) inibição da liberação de Ca^{++} do RS, (2) diminuição da sensibilidade da contração ao Ca^{++} , e (3) alteração na ligação actina-miosina. Inúmeros outros fatores, tais como a depleção de glicogênio de determinado compartimento, um aumento localizado na $[ADP]$, a elevação extracelular de $[K^+]$ e a geração de radicais livres de oxigênio, também têm sido implicados em diversas

formas de fadiga muscular induzidas por exercício. Por fim, o sistema nervoso central contribui para a fadiga, especialmente na forma como a fadiga é percebida pelo indivíduo.

Independentemente de o músculo estar fatigado como consequência de exercício de alta intensidade ou exercício prolongado, o nível de ATP mioplasmático não diminui substancialmente. Em vista da dependência vital que todas as células apresentam em relação à disponibilidade de ATP, a fadiga tem sido descrita como um mecanismo de proteção para minimizar o risco de lesão ou morte de células do músculo. Por conseguinte, é provável que as células do músculo esquelético tenham desenvolvido sistemas redundantes para assegurar que os níveis de ATP não caiam para níveis perigosamente baixos e, conseqüentemente, ponham em risco a viabilidade da célula.

A maioria das pessoas se cansa e cessa o exercício muito antes de a fadiga ocorrer nas unidades motoras. O cansaço físico geral pode ser definido como uma perturbação da homeostase produzida pelo trabalho. A base para o desconforto percebido (ou mesmo dor) envolve, provavelmente, muitos fatores. Estes fatores podem incluir a diminuição nos níveis de glicose no plasma e a acumulação de metabólitos. A função motora do sistema nervoso central não é prejudicada. Atletas altamente motivados e treinados podem suportar o desconforto da fadiga e podem se exercitar até o ponto em que ocorra fadiga da unidade motora. Parte da melhora no desempenho observada após o treinamento envolve fatores motivacionais.

Crescimento e Desenvolvimento

As fibras musculares esqueléticas se diferenciam antes que sejam innervadas, e algumas junções neuromusculares são formadas bem depois do nascimento. Antes da inervação, as fibras musculares se assemelham fisiologicamente às fibras lentas (tipo I). Os receptores de acetilcolina são distribuídos ao longo do sarcolema destas células não innervadas e são supersensíveis a este neurotransmissor. Uma placa terminal é formada quando o primeiro terminal do nervo em crescimento estabelece contato com uma célula muscular. As células não formam associação adicional com os nervos, e os receptores de acetilcolina se concentram na membrana da placa terminal. As células innervadas por neurônios motores pequenos dão origem a unidades motoras oxidativas lentas (tipo I). Já as fibras innervadas por nervos motores grandes desenvolvem todas as características de unidades motoras de contração rápida (tipo II). A inervação induz grandes alterações celulares, como a síntese das isoformas de miosina rápida e lenta, que substituem variantes embrionárias ou neonatais. Logo, o tipo de fibra muscular é determinado pelos nervos que a innervam.

Durante o processo de crescimento, ocorre um aumento na força e no tamanho muscular. À medida que o esqueleto cresce, as células musculares se alongam. O alongamento é realizado pela formação de sarcômeros adicionais nas extremidades das células musculares (Fig. 12.20), processo que é reversível. Por exemplo, o comprimento de uma célula diminui quando os sarcômeros terminais são eliminados, o que pode ocorrer quando um membro é imobilizado com o músculo em posição de encurtamento, ou quando a remissão de uma fratura causa o encurtamento do segmento do membro. As alterações no comprimento do músculo afetam a velocidade e a extensão de encurtamento, mas não influenciam a quantidade de força que pode ser gerada pelo músculo. O aumento gradual da força e do diâmetro de um músculo durante o crescimento acontece principalmente por hipertrofia. A duplicação do diâmetro miofibrilar, adicionando mais sarcômeros em paralelo (p. ex., hipertrofia), pode duplicar a quantidade de força gerada, mas não tem nenhum efeito sobre a velocidade máxima de encurtamento. O exercício resistido pode promover hipertrofia ativando a via de sinalização Akt-mTOR com concomitante inibição da via da proteína forkhead box O (FoxO)-atrofina, o que resulta em um aumento na síntese proteica (Fig. 12.21A). O aumento no Ca intracelular e a diminuição da concentração de ATP também podem estimular a biogênese mitocondrial e o aparecimento de um fenótipo de músculo de contração lenta por meio da ativação da via de sinalização PPAR γ -PGC-1 α (Fig. 12.21B).

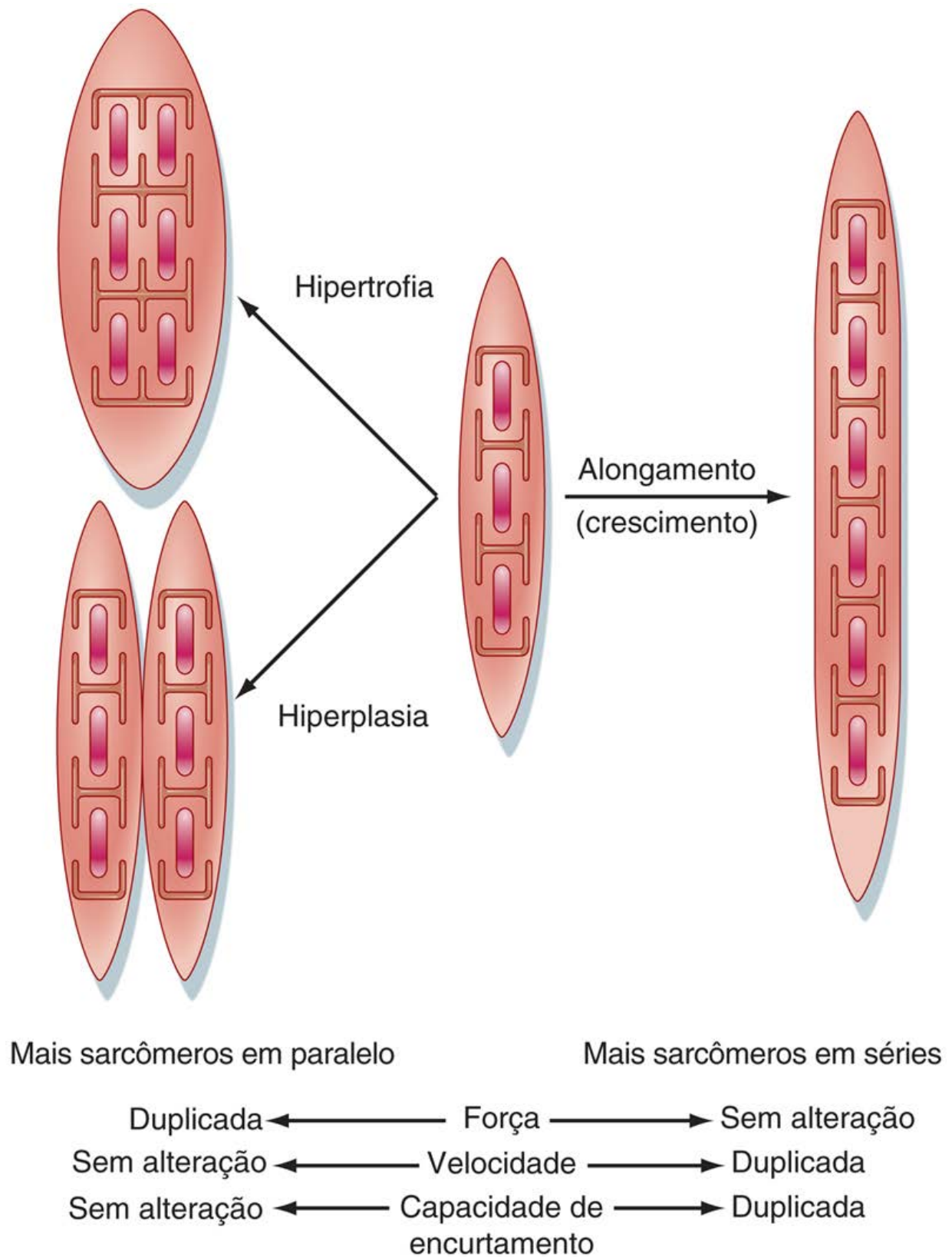


FIG. 12.20 Efeitos do Crescimento no Estímulo Mecânico de uma Célula Muscular. Tipicamente, o crescimento das células do músculo esquelético envolve tanto o alongamento (adicionando mais sarcômeros às extremidades das fibras musculares) quanto o aumento do diâmetro das fibras musculares (hipertrofia como um resultado da adição de mais miofilamentos/miofibrilas em paralelo no interior da fibra muscular). A formação de novas fibras musculares é chamada de hiperplasia do músculo, e é pouco frequente no músculo esquelético.

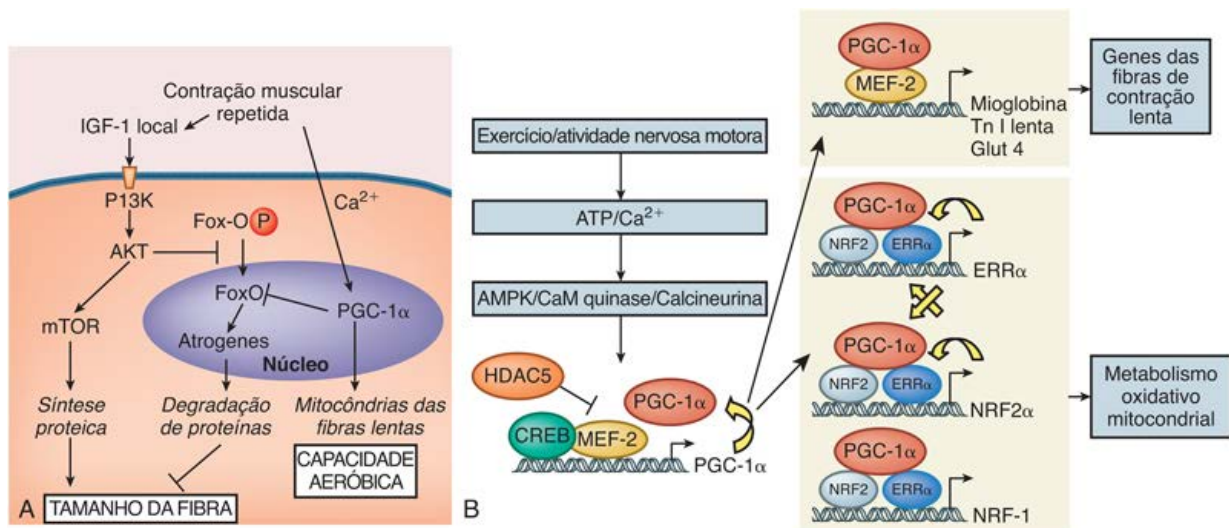


FIG. 12.21 Vias de sinalização básicas envolvidas na síntese de proteínas (A) e na biogênese mitocondrial (B) no músculo esquelético em resposta ao exercício. AKT, proteína quinase específica de serina/treonina (proteína quinase B); AMPK, proteína quinase ativada por 5'-monofosfato de adenosina (AMP); ATP, trifosfato de adenosina; CaM quinase, proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc; ERR α , receptor- α relacionado ao estrogênio; FoxO, classe de fatores de transcrição forkhead box O; FoxO-P, FoxO fosforilada; Glut-4, transportador de glicose do tipo 4; HDAC5, histona desacetilase 5; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1; MEF2, fator estimulador de miócitos 2; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos; Nrf1, Nrf2 e Nrf2 α , fatores respiratórios nucleares 1, 2 e 2 α ; PGC-1 α , receptor γ coativador 1 α ativado por proliferador de peroxissomos; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase; Tn I, troponina I. (A, De Sandri M, et al. PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *PNAS*. 2006;103:16260-16265. B, De Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1:361-370.)

Os músculos esqueléticos têm uma capacidade limitada de formar novas fibras (hiperplasia). Estas novas fibras resultam da diferenciação das células satélites que estão presentes nos tecidos. No entanto, uma grande destruição celular leva à sua substituição por tecido cicatricial.

Os músculos não devem ser usados somente para manter o crescimento e o desenvolvimento normais, mas também devem suportar carga. Músculos imobilizados perdem massa. Além disso, o voo espacial expõe os astronautas a um ambiente de microgravidade que reduz a carga mecânica de seus músculos. Tal descarga conduz a uma rápida perda de massa muscular (i. e, atrofia) e fraqueza. A atrofia por desuso parece envolver a inibição da síntese proteica com o aumento da degradação proteica (com ativação da via FoxO-atrofia). Outras categorias de atrofia do músculo esquelético são a sarcopenia (que é a atrofia associada ao processo de envelhecimento) e a caquexia (que é a atrofia associada a uma doença).

Os músculos que frequentemente se contraem para suportar o corpo normalmente têm um número elevado de unidades motoras oxidativas lentas (tipo I). Durante períodos prolongados de desuso, as unidades motoras lentas atrofiam mais rapidamente do que as unidades motoras rápidas (tipo II). Esta atrofia das unidades motoras lentas está associada a uma diminuição da força tetânica máxima, mas também a um aumento na velocidade máxima de encurtamento. O aumento da velocidade está correlacionado com a expressão da isoforma de miosina rápida nestas fibras. Um aspecto importante da medicina espacial é a criação de programas de exercícios que minimizem tais mudanças fenotípicas durante o voo espacial prolongado.

Devido às suas ações miotrófica e androgênica, a testosterona é o principal fator responsável pelo fato dos homens apresentarem maior massa muscular (masculinização) (Cap. 44). Uma variedade de moléculas sintéticas, chamadas de esteroides anabólicos, foi produzida para aumentar o crescimento muscular, minimizando a sua ação androgênica. Estas drogas são amplamente utilizadas por fisiculturistas e atletas em esportes em que a força é importante. As doses são, normalmente, 10 a 50 vezes maiores do que podem ser prescritas terapêuticamente para indivíduos com produção prejudicada do hormônio. Infelizmente, nenhum destes compostos carece de efeitos androgênicos. Assim, nas doses utilizadas, eles induzem graves distúrbios hormonais, incluindo a diminuição da produção de testosterona. Uma questão importante é se essas drogas aumentam, de fato, a massa muscular e o desempenho atlético em indivíduos com níveis normais de testosterona circulante. Apesar de vir sendo usadas desde a década de 1950, os dados científicos permanecem incertos, e a maioria dos estudos experimentais em animais não demonstra quaisquer efeitos significativos sobre o desenvolvimento muscular. Os relatos em humanos permanecem controversos. Os defensores alegam que os aumentos de força proporcionam vantagens em desempenhos da classe mundial. Os críticos argumentam que estes aumentos são, em grande parte, efeitos placebo associados a expectativas e a fatores motivacionais. O debate público sobre o abuso de esteroides anabólicos levou à sua designação como substâncias controladas, juntamente com os opiáceos, as anfetaminas e os barbitúricos.

Desnervação, Reinervação e Inervação Cruzada

Como já mencionado, a inervação é crucial para o fenótipo do músculo esquelético. Se o nervo motor é cortado, ocorre fasciculação muscular. A fasciculação é caracterizada por pequenas contrações irregulares causadas pela liberação de

acetilcolina a partir dos terminais da porção distal do axônio em degeneração. Vários dias após a desnervação, observa-se a fibrilação muscular. A fibrilação é caracterizada por repetitivas contrações espontâneas. Neste momento, os receptores colinérgicos já se espalharam por toda a membrana da célula, retomando sua distribuição pré-inervação embrionária. As fibrilações musculares refletem a supersensibilidade à acetilcolina. Os músculos afetados também atrofiam, havendo uma diminuição no seu tamanho e no número de suas células. Nos seres humanos, a atrofia é progressiva, com a degeneração de algumas células após 3 ou 4 meses a desnervação. A maioria das fibras musculares é substituída por tecido adiposo e conjuntivo após 1 a 2 anos. Essas alterações podem ser revertidas se ocorrer reinervação dentro de poucos meses. Normalmente, a reinervação ocorre, pelo crescimento do coto periférico dos axônios do nervo motor ao longo da bainha do nervo antigo.

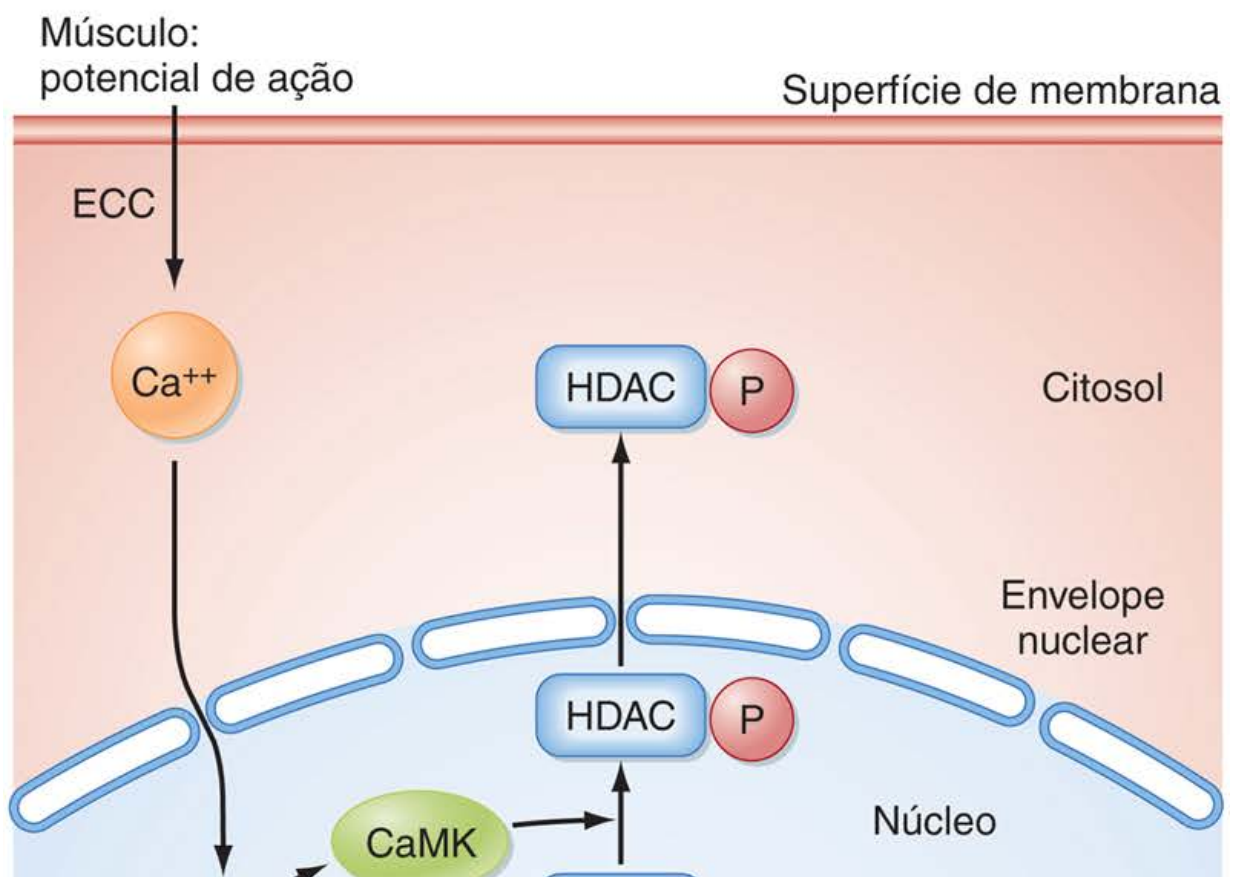
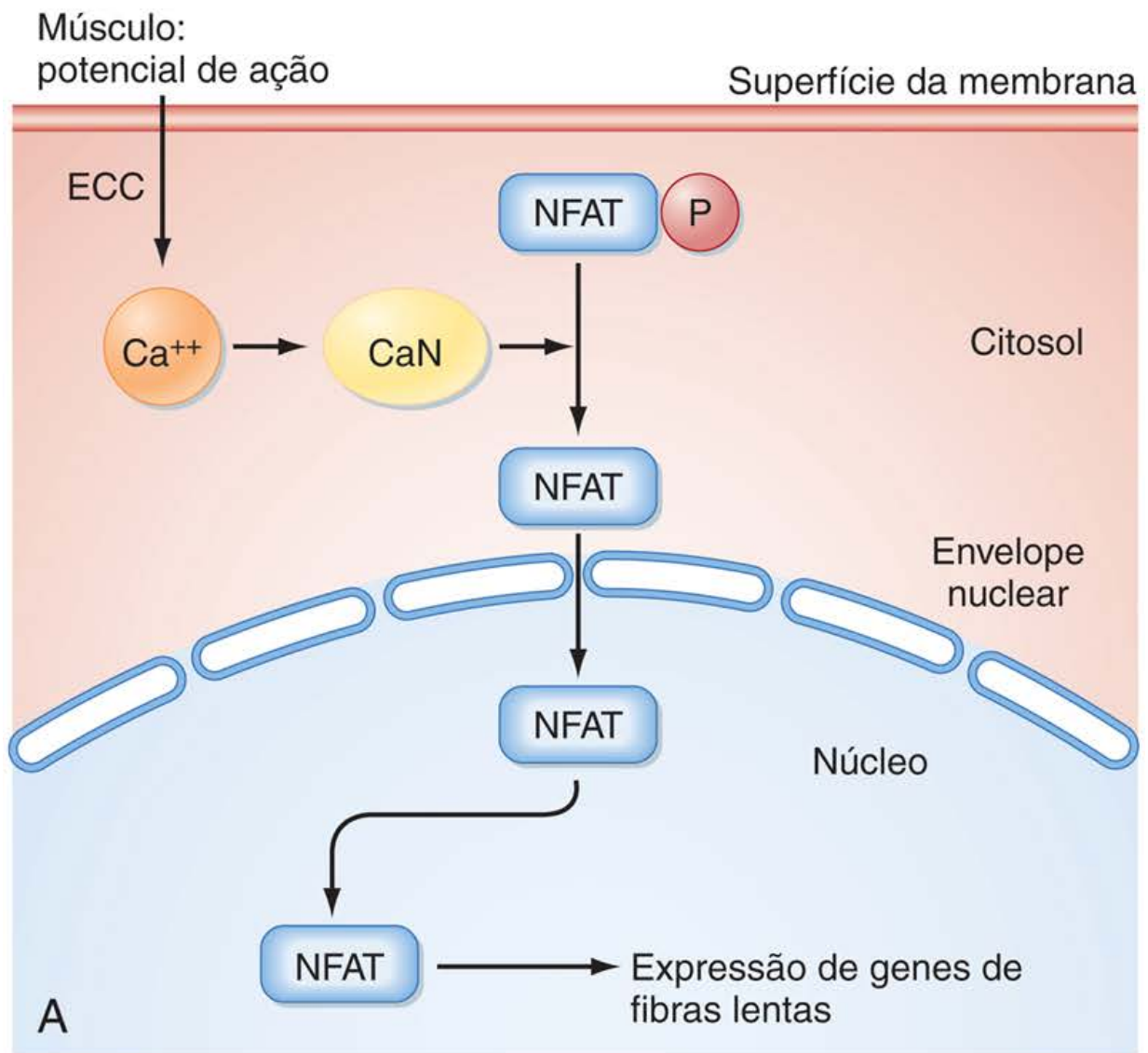
A reinervação das fibras anteriormente rápidas (tipo II) por um pequeno axônio motor faz que a célula se rediferencie em fibra lenta (tipo I), e vice-versa. Isto sugere que nervos motores grandes e pequenos diferem qualitativamente e que os nervos têm um efeito “trófico” específico sobre as fibras musculares. Este efeito “trófico” reflete a taxa de estimulação da fibra. Por exemplo, a estimulação por meio de eletrodos implantados no músculo pode diminuir a atrofia da desnervação. Mais notavelmente, a estimulação de baixa frequência crônica de unidades motoras rápidas faz que essas unidades sejam convertidas em unidades lentas. Algumas conversões para um fenótipo típico de fibra rápida podem ocorrer quando a frequência de contração nas unidades lentas é significativamente diminuída pela redução do estímulo excitatório. O sinal excitatório pode ser reduzido seccionando-se a própria medula ou a raiz dorsal medular, ou ainda seccionando-se o tendão, que inativa funcionalmente os mecanorreceptores periféricos.

A frequência da contração determina o desenvolvimento da fibra e seu fenótipo por meio de alterações na expressão genética e na síntese de proteínas. As fibras que têm atividade contrátil frequente formam muitas mitocôndrias e sintetizam a isoforma de miosina lenta. As fibras inervadas por axônios grandes e menos excitáveis raramente se contraem. Tais fibras, relativamente inativas, tipicamente formam algumas mitocôndrias, têm grandes concentrações de enzimas glicolíticas e sintetizam a isoforma de miosina rápida.



Ao nível celular

O fator de transcrição fator nuclear de células T ativadas (NFAT) foi implicado na transição do músculo de contração rápida para músculo de contração lenta (Fig. 12.22A). Especificamente, observa-se que a estimulação de células musculares de contração rápida do adulto com uma frequência compatível com as células musculares lentas pode ativar a fosfatase calcineurina dependente de Ca^{++} , que, por sua vez, desfosforila o NFAT translocando-o do mioplasma para o núcleo. No núcleo, o NFAT induz a transcrição de genes característicos de músculo de contração lenta (e inibi genes de contração rápida). De acordo com este mecanismo, a expressão de NFAT constitutivamente ativa no músculo de contração rápida promove a expressão de miosina de contração lenta ao mesmo tempo em que inibe a expressão da miosina de contração rápida. O fator de transcrição fator estimulador de miócitos 2 (MEF2) também tem sido implicado nesta transição do músculo de contração rápida para músculo de contração lenta (Fig. 12.22B). Especula-se que a ativação do MEF2 resulta da fosforilação dependente de Ca^{++} /calmodulina de um inibidor do MEF2 de nome histona desacetilase (HDAC).



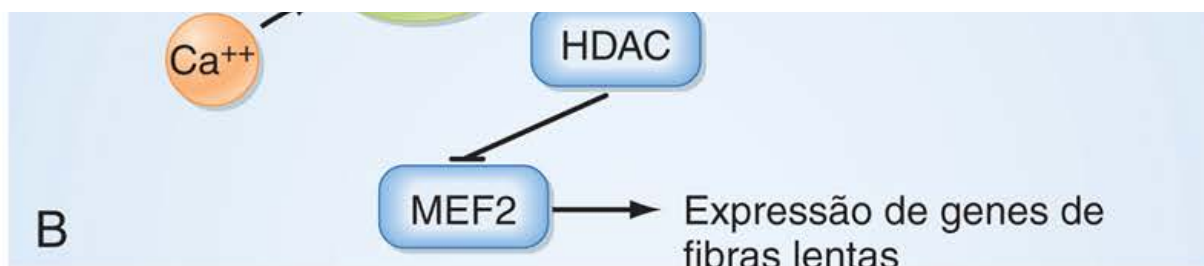


FIG. 12.22 Vias de Sinalização que Contribuem para a Transição dos Músculos de Contração Rápida para Músculos de Contração Lenta. A estimulação elétrica crônica de um músculo de contração rápida em um padrão compatível com um músculo de contração lenta resulta no desenvolvimento do fenótipo muscular lento por causa da desfosforilação do fator de transcrição fator nuclear de células T ativadas (NFAT) pela proteína fosfatase calcineurina (CaN) dependente de Ca^{++} /calmodulina; esta, por sua vez, promove a translocação do NFAT para o núcleo modulando a expressão de genes de fibras musculares lentas (A). A ativação do fator de transcrição fator estimulador de miócitos 2 (MEF2) também parece contribuir para este tipo de transição das fibras (B), no qual a ativação do MEF2 ocorre por meio da inibição de seu inibidor (histona desacetilase, HDAC) pela proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina (CaMK). CaMK, proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina; ECC, acoplamento excitação-contração; P, fosforilação da HDAC. (De Liu Y, et al. Signaling pathways in activity-dependent fiber type plasticity in adult skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil. 2005;26:13-21.)

A $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular parece desempenhar um papel importante na expressão da isoforma de miosina lenta. As fibras musculares de contração lenta apresentam em repouso um nível mais elevado de Ca^{++} intracelular do que as fibras musculares de contração rápida. Além disso, a estimulação elétrica crônica do músculo de contração rápida é acompanhada por um aumento de duas vezes e meia na $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática, fato que precede a expressão aumentada de miosina de contração lenta e a diminuição da expressão da miosina de contração rápida. De modo semelhante, a elevação crônica do Ca^{++} intracelular (aproximadamente em cinco vezes) nas células do músculo que expressam miosina de contração rápida induz uma mudança na expressão do gene da isoforma de miosina do músculo de contração rápida para a isoforma de miosina do músculo de contração lenta dentro de 8 dias. Um aumento da atividade da citrato sintase (um indicador da capacidade oxidativa) e uma diminuição da atividade de desidrogenase láctica (um indicador da capacidade glicolítica) acompanham esta transição dependente de Ca^{++} da miosina de contração rápida para a miosina de contração lenta. Estas alterações dependentes de Ca^{++} são reversíveis com a diminuição da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular.

Resposta ao Exercício

Os fisiologistas do exercício identificam três categorias de regimes e respostas ao treinamento: treinamento de aprendizagem, de resistência e de força (Tabela 12.3). Normalmente, a maioria dos esforços atléticos envolve elementos das três categorias. O aspecto de aprendizagem de treinamento envolve fatores motivacionais, bem como a coordenação neuromuscular. Este aspecto do treinamento não envolve mudanças adaptativas nas fibras musculares por si só. No entanto, as habilidades motoras podem persistir por anos sem treinamento regular, o que não acontece com as respostas das células musculares ao exercício.

Tabela 12.3

Efeitos dos Exercícios

Tipo de Treinamento	Exemplo	Principal Resposta Adaptativa
Aprendizado/habilidade de coordenação	Digitação	Maior taxa de acurácia das unidades motoras (sistema nervoso central)
Resistência (esforços submáximos sustentados)	Corrida de maratona	Capacidade oxidativa aumentada em todas as unidades motoras envolvidas, com limitada hipertrofia celular
Força (breves esforços máximos)	Levantamento de peso	Hipertrofia e capacidade glicolítica acentuada das unidades motoras utilizadas

Todas as pessoas saudáveis podem manter algum nível de atividade muscular contínua suportada pelo metabolismo oxidativo. Este nível pode ser aumentado por um regime de exercício regular que gere respostas adaptativas. A resposta adaptativa das fibras musculares esqueléticas ao exercício de resistência é, principalmente, o aumento da capacidade do metabolismo oxidativo das unidades motoras envolvidas. Essa demanda induz uma maior carga sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, e aumenta a capacidade do coração e dos músculos respiratórios. Esses últimos efeitos são responsáveis pelos principais benefícios para a saúde associados aos exercícios de resistência.

A força muscular pode ser aumentada por meio de grandes esforços regulares que envolvam a maioria das unidades motoras. Tais esforços recrutam unidades motoras glicolíticas rápidas, bem como unidades motoras oxidativas lentas. Durante esses esforços, o fornecimento de sangue para os músculos em trabalho pode ser interrompido quando a pressão tecidual se eleva acima da pressão intravascular. O fluxo sanguíneo reduzido limita a duração da contração. Exercícios regulares de resistência máxima, tais como levantamento de pesos, induzem a síntese de mais miofibrilas e, portanto, levam à hipertrofia das células musculares ativas. O aumento do estresse também induz o crescimento de tendões e ossos. Os exercícios de resistência não fazem que unidades motoras rápidas se tornem lentas, nem o esforço muscular máximo produz uma mudança de unidades motoras lentas para rápidas. Assim, qualquer regime de exercícios, quando sobreposto às atividades diárias normais, provavelmente não altera o fenótipo da fibra muscular.

Dor Muscular de Início Tardio

Atividades como longas caminhadas ou, em particular, corrida em declive, nas quais os músculos em contração são esticados e alongados vigorosamente, são acompanhadas de mais dor e rigidez em comparação aos exercícios que não envolvem alongamento e estiramento muscular vigoroso (p. ex., ciclismo). A dor intensa e permanente se desenvolve lentamente e atinge o seu pico dentro de 24 a 48 horas. A dor está associada à redução na capacidade de movimento, à rigidez e à fraqueza dos músculos afetados. Os principais fatores que causam a dor são o edema e a inflamação das células musculares lesionadas, comumente próxima da junção miotendínea. As unidades motoras do tipo II são mais afetadas do que as unidades motoras do tipo I porque a força máxima é maior em células grandes, sobre as quais as cargas impostas são aproximadamente 60% maiores do que a força máxima que as células podem desenvolver. A recuperação é lenta e depende da regeneração dos sarcômeros lesionados.

Propriedades Biofísicas do Músculo Esquelético

Os mecanismos moleculares da contração muscular, descritos anteriormente, são responsáveis pelas propriedades biofísicas do músculo. Historicamente, estas propriedades biofísicas foram bem descritas antes da elucidação dos mecanismos moleculares de contração. Eles continuam sendo métodos importantes de descrever a função muscular.

Relação Comprimento-Tensão

Quando os músculos se contraem, eles geram força (frequentemente medida como tensão ou estresse) e diminuem em comprimento. No estudo das propriedades biofísicas do músculo, um destes parâmetros é geralmente mantido constante, e o outro é medido depois de uma manobra experimental. Assim, uma contração isométrica é aquela em que o comprimento do músculo é mantido constante, e a força gerada durante a contração é, então, medida. Uma contração isotônica é aquela em que a força (ou tônus) é mantida constante, e, então, mensura-se a mudança no comprimento do músculo.

Quando um músculo em repouso é esticado, ele resiste ao estiramento com uma força que aumenta lentamente no início e, em seguida, mais rapidamente à medida que a extensão do estiramento aumenta (Fig. 12.23). Esta propriedade puramente passiva é devido à elasticidade do tecido muscular. Se o músculo é estimulado a contrair a esses vários comprimentos, uma relação diferente é obtida. Especificamente, a força contrátil aumenta à medida que o comprimento do músculo é aumentado até certo ponto (designado L_0 para indicar o comprimento ótimo). Quando o músculo é esticado para além do L_0 , a força contrátil diminui. Esta curva, chamada de curva de comprimento-tensão, é compatível com a teoria dos filamentos deslizantes, descrita anteriormente. Em um sarcômero de comprimento muito longo (3,7 μm), os filamentos de actina não se sobrepõem com os filamentos de miosina e, portanto, não há nenhuma contração. Quando o comprimento do músculo diminui para o L_0 , a quantidade de sobreposição aumenta, aumentando a força contrátil progressivamente. Conforme o comprimento do sarcômero diminui abaixo de 2 μm , os filamentos finos colidem no meio do sarcômero, a interação actina-miosina é perturbada e, conseqüentemente, a força contrátil diminui. Para a construção das curvas de comprimento-tensão, os músculos foram mantidos em um determinado comprimento e, em seguida, a força contrátil foi medida (i. e., contração isométrica). Assim, a relação comprimento-tensão confirma a teoria dos filamentos deslizantes da contração muscular.

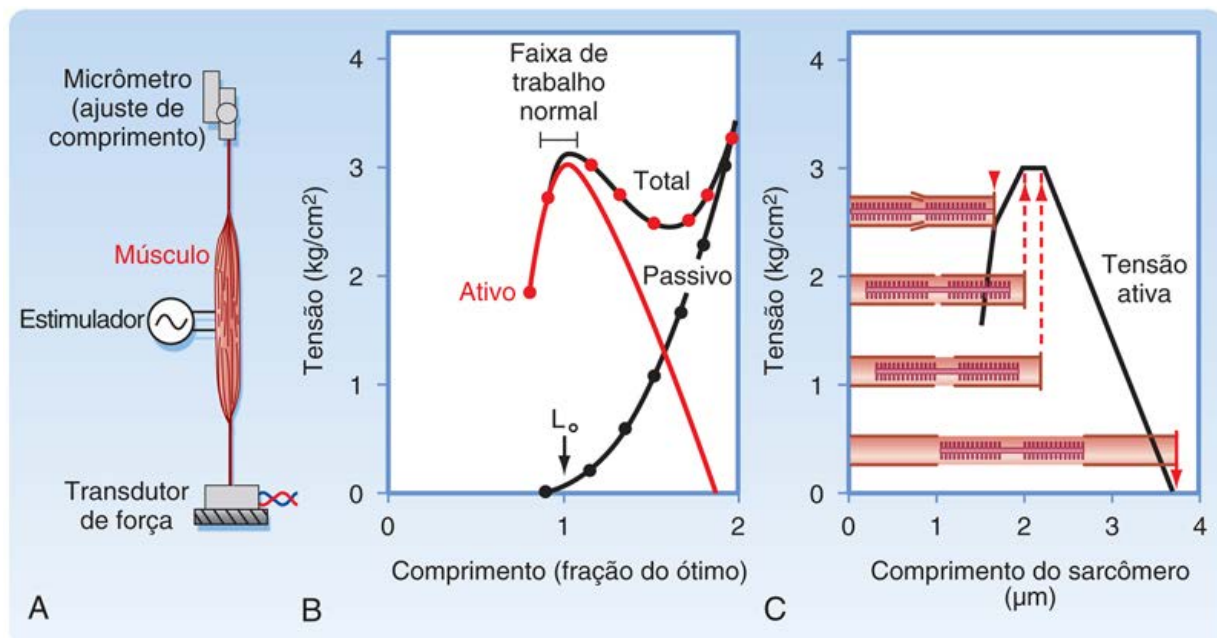


FIG. 12.23 Relação Comprimento-Tensão no Músculo Esquelético. A, Configuração experimental em que a tensão tetânica isométrica máxima é medida em vários comprimentos musculares. B, Modo pelo qual a tensão ativa foi calculada em vários comprimentos musculares (i. e., subtraindo a tensão passiva da tensão total a cada comprimento do músculo). C, Gráfico da tensão ativa como uma função do comprimento do músculo com a prevista sobreposição de filamentos grossos e finos em pontos selecionados.

Relação Força-Velocidade

A velocidade em que um músculo se encurta depende muito da quantidade de força que o músculo deve desenvolver (Fig. 12.24). Na ausência de qualquer carga, a velocidade de encurtamento do músculo é máxima (denotado como V_0). A V_0 corresponde à taxa máxima do ciclo de pontes cruzadas (i. e., é proporcional à velocidade máxima de renovação de energia [atividade de ATPase] por miosina). Assim, a V_0 do músculo de contração rápida é mais elevada do que a do músculo de contração lenta. O aumento da carga diminui a velocidade de encurtamento muscular até que, com a carga máxima, o músculo não é capaz de levantar a carga e, portanto, não pode ser mais encurtado (velocidade zero). Aumentos adicionais da carga resultam em estiramento do músculo (velocidade negativa). A tensão isométrica máxima (i. e., a força com que a velocidade de encurtamento é zero) é proporcional ao número de pontes cruzadas ativas entre a actina e a miosina, e é geralmente maior nas unidades motoras de contração rápida (por causa do maior diâmetro de fibras musculares de contração rápida e maior número de fibras musculares em uma típica unidade motora de contração rápida). Na Figura 12.24, a curva de potência-tensão reflete a taxa de trabalho em cada uma das cargas e mostra que a taxa máxima de trabalho foi realizada com uma carga submáxima (ou seja, quando a força de contração foi de aproximadamente 30% da tensão tetânica máxima). Para calcular esta curva, as coordenadas x e y foram multiplicadas e, em seguida, o produto foi representado graficamente em função da coordenada x.

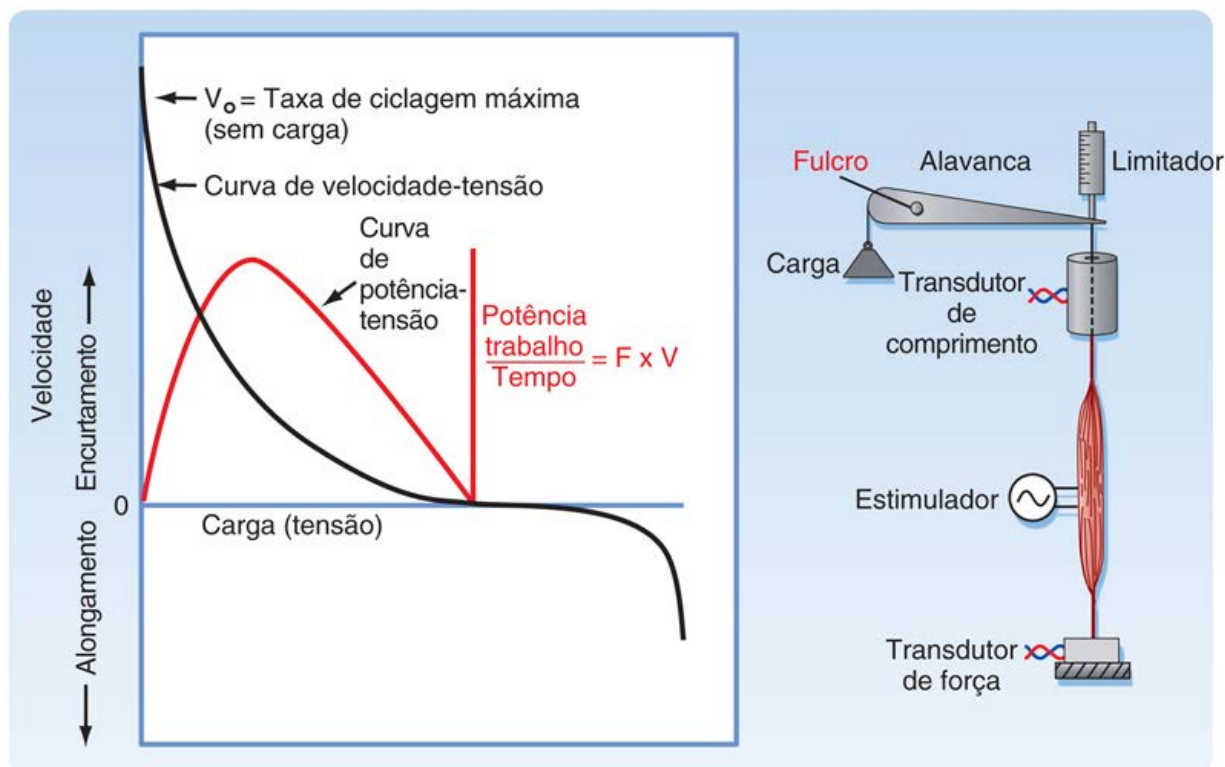


FIG. 12.24 Relação Força-Velocidade no Músculo Esquelético. A configuração experimental é mostrada à direita. O comprimento inicial do músculo foi mantido constante, mas a quantidade de peso que o músculo tinha que levantar durante a estimulação tetânica variou. Foi medida a velocidade de encurtamento muscular levantando diferentes pesos. Veja o texto para detalhes. F, força; V, velocidade.

Pontos-Chave

1. O músculo esquelético é composto de numerosas células musculares (fibras musculares) que tipicamente apresentam 10 a 80 μm de diâmetro e até 25 cm de comprimento. O aparecimento de estrias no músculo esquelético é devido ao arranjo altamente organizado de filamentos espessos e finos nas miofibrilas de fibras musculares esqueléticas. O sarcômero é uma unidade contrátil do músculo esquelético. Cada sarcômero possui cerca de 2 μm de comprimento em repouso e é delimitado por duas linhas Z. Os sarcômeros estão dispostos em série ao longo do comprimento miofibrilar. Os filamentos finos, que contêm actina, se estendem da linha Z ao centro do sarcômero. Os filamentos grossos, que contêm miosina, estão posicionados no centro do sarcômero e se sobrepõem aos filamentos finos de actina. A contração do músculo resulta da interação de miosina e da actina dependente de Ca^{++} , na qual a miosina puxa os filamentos finos em direção ao centro do sarcômero.
2. A contração do músculo esquelético está sob controle do sistema nervoso central (ou seja, é voluntária). Os centros motores no cérebro controlam a atividade dos neurônios motores α nos cornos ventrais da medula espinhal. Estes neurônios motores α , por sua vez, fazem sinapses com as fibras musculares esqueléticas. Considerando que cada fibra do músculo esquelético é inervada por um único neurônio motor, um neurônio motor inerva várias fibras musculares dentro do músculo. Uma unidade motora se refere a todas as fibras musculares inervadas por um único neurônio motor.
3. O neurônio motor inicia a contração do músculo esquelético por meio da produção de um potencial de ação na fibra muscular. À medida que o potencial de ação passa para os túbulos T da fibra muscular, os receptores de diidropiridina (DHPRs) nos túbulos T sofrem alterações conformacionais que resultam na abertura dos canais de Ca^{++} vizinhos no RS chamados de receptores de rianodina (RYRs), que, em seguida, liberam Ca^{++} para o mioplasma do RS. O aumento no Ca^{++} mioplasmático promove a contração do músculo expondo os locais de ligação da miosina sobre os filamentos finos de actina (um processo que envolve a ligação de Ca^{++} à troponina C seguida do movimento da tropomiosina para o sulco no filamento fino). Em seguida, as pontes cruzadas de miosina parecem sofrer uma ação de catraca, com os filamentos finos puxados em direção ao centro do sarcômero e então contraindo a fibra muscular esquelética. O relaxamento do músculo ocorre posteriormente conforme o Ca^{++} mioplasmático é recaptado pela ATPase de Ca^{++} (SERCA) no RS.
4. A força de contração pode ser aumentada pela ativação de mais neurônios motores (ou seja, recrutamento de mais fibras musculares) ou por um aumento na frequência dos potenciais de ação na fibra muscular, que produz tétano. O aumento da força durante as contrações tetânicas é devido à elevação prolongada da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular.
5. Os dois tipos básicos de fibras musculares esqueléticas são distinguidos com base na sua velocidade de contração (i. e., contração rápida contra contração lenta). A diferença na velocidade de contração é atribuída à

expressão de diferentes isoformas de miosina que se diferem na atividade ATPase da miosina. Além da diferença na atividade ATPase da miosina, os músculos rápidos e lentos também se diferem na sua atividade metabólica, no diâmetro das fibras, no tamanho da unidade motora, na sensibilidade à tetania e no padrão de recrutamento.

6. Tipicamente, os músculos lentos são recrutados antes das fibras musculares de contração rápida devido à maior excitabilidade de neurônios motores que inervam os músculos lentos. A capacidade oxidativa elevada das fibras musculares lentas suporta a atividade contrátil sustentada. As fibras musculares de contração rápida, em contraste, tendem a ser grandes e tipicamente têm baixa capacidade oxidativa e alta capacidade glicolítica. As unidades motoras de contração rápida são, portanto, mais adequadas para períodos curtos de atividade quando são necessários níveis elevados de força.
7. As fibras musculares de contração rápida podem ser convertidas em fibras musculares de contração lenta (e vice-versa) em função do padrão de estimulação. A estimulação elétrica crônica de um músculo de contração rápida resulta na expressão de miosina de contração lenta e na diminuição da expressão de miosina de contração rápida, junto com um aumento da capacidade oxidativa. O mecanismo ou os mecanismos subjacentes a esta mudança na expressão do gene são desconhecidos, mas a alteração parece ser secundária a uma elevação na $[Ca^{++}]$ intracelular de repouso. A fosfatase calcineurina dependente de Ca^{++} e o fator de transcrição NFAT têm sido implicados nesta transição da contração rápida para o fenótipo de contração lenta. A quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina e o fator de transcrição MEF2 também podem participar na transição do fenótipo.
8. As fibras musculares esqueléticas atrofiam após a desnervação. As fibras musculares dependem da atividade motora dos nervos para a manutenção do fenótipo diferenciado. A reinervação por crescimento axonal ao longo da bainha original do nervo pode reverter essas alterações. O músculo esquelético tem uma capacidade limitada de substituir as células perdidas como resultado de trauma ou doença. A inibição das vias de sinalização PI3K/Akt e a ativação da via FoxO parecem contribuir para a diminuição da taxa de síntese de proteína e para o aumento da taxa de degradação da proteína (respectivamente) observadas durante a atrofia por desuso. O aumento da degradação proteica durante a atrofia é atribuída a um aumento tanto da atividade de protease (p. ex., a ativação de caspase 3) quanto à ubiquitinação (por meio de níveis elevados de ubiquitina ligases).
9. O músculo esquelético apresenta uma plasticidade fenotípica considerável. O crescimento normal está associado à hipertrofia celular causada pela adição de mais miofibrilas e mais sarcômeros nas extremidades da célula para coincidir com o crescimento do esqueleto. O treinamento de força induz a hipertrofia celular, enquanto que o treinamento de resistência aumenta a capacidade oxidativa de todas as unidades motoras envolvidas. Os esquemas de treinamento não podem alterar o tipo de fibra ou a expressão de isoformas de miosina.
10. A fadiga muscular durante o exercício não é devida à depleção de ATP. O mecanismo ou mecanismos subjacentes à fadiga induzida por exercício não são conhecidos, embora a acumulação de produtos metabólicos (lactato, P_i , ADP) tenha sido implicada. Em vista da importância da prevenção da depleção do ATP mioplasmático, o que iria afetar a viabilidade da célula, é provável que vários mecanismos possam ter sido desenvolvidos para induzir a fadiga e, conseqüentemente, diminuir a taxa de hidrólise de ATP antes de o indivíduo correr o risco de lesão ou morte da célula muscular esquelética.
11. Quando as demandas de energia de um músculo em exercício não podem ser supridas pelo metabolismo oxidativo, ocorre um débito de oxigênio. O aumento da respiração durante o período de recuperação após o exercício reflete esse débito de oxigênio. Quanto maior a dependência do metabolismo anaeróbico para atender às necessidades de energia de contração muscular, maior o débito de oxigênio.

Leituras Adicionais

- Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+} , reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol Rev.* 2016;96(1):253–305.
- Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell.* 2015;160(4):595–606.
- Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, Roy RR, Edgerton VR. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. *Front Physiol.* 2013;4:284.
- Burr AR, Molkentin JD. Genetic evidence in the mouse solidifies the calcium hypothesis of myofiber death in muscular dystrophy. *Cell Death Differ.* 2015;22:1402–1412.
- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev.* 2000;80(2):853–924.
- Imbrici P, Altamura C, Pessia M, Mantegazza R, Desaphy JF, Camerino DC. CIC-1 chloride channels: state-of-the-art research and future challenges. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:156.
- Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.* 2015;95(2):549–601.
- Nelson CR, Fi s RH. Effects of low cell pH and elevated inorganic phosphate on the pCa-force relationship in single muscle fibers at near-physiological temperatures. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;306(7):C670–C678.

Sandri M. Protein breakdown in cancer cachexia. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;54:11–19.

Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 2011;91(4):1447–1531.

* A contração do tipo twitch consiste em uma única onda de contração derivada de um único estímulo. O músculo se contrai e relaxa rapidamente.

† Durante o transporte de Ca^{++} , a SERCA troca dois íons de Ca^{++} por dois íons de H^+ (i. e., o H^+ é bombeado para fora do RS)

Músculo Cardíaco

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de:

1. Descrever a organização do músculo cardíaco e como ele atende às demandas do órgão.
2. Descrever os mecanismos moleculares envolvidos no acoplamento excitação-contracção no músculo cardíaco e a adequação desse processo a este órgão.
3. Descrever os mecanismos moleculares que levam a um aumento na força de contracção do coração.
4. Discutir a relação comprimento-tensão e a curva de força-velocidade no músculo cardíaco, incluindo a base molecular para ambas as curvas.

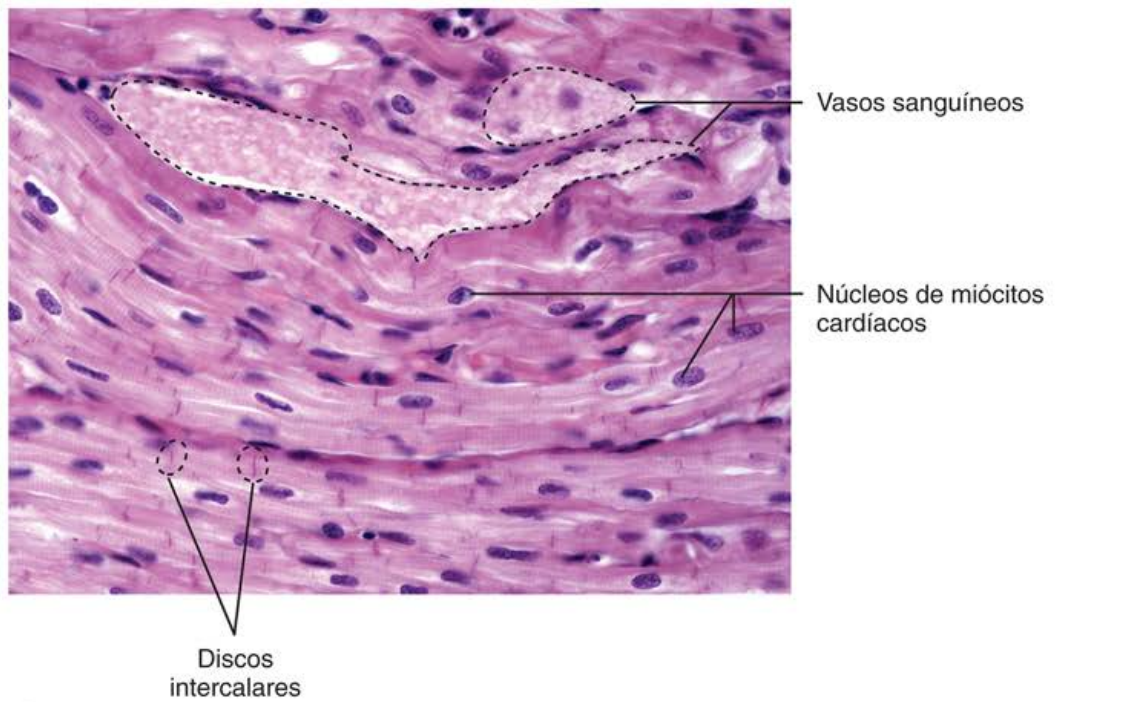
Se o aluno já tiver completado o [Capítulo 12](#), que versa sobre o músculo esquelético, ele será capaz de comparar os músculos cardíaco e esquelético para cada um dos objetivos do aprendizado listados.

A função do coração é bombear sangue através do sistema circulatório por meio de uma contracção altamente organizada das células musculares cardíacas. Especificamente, as células musculares cardíacas estão conectadas entre si para formar um sincício elétrico com fortes ligações elétricas e mecânicas entre as células do músculo cardíaco adjacentes. Um potencial de ação iniciado em uma região específica do coração (p. ex., o nó sinoatrial) é capaz de passar rapidamente por todo o coração para facilitar a contracção sincronizada das células musculares cardíacas, o que é importante para a ação de bombeamento do coração. Da mesma forma, o enchimento do coração requer o relaxamento sincronizado deste órgão. Frequentemente, o relaxamento anormal resulta em condições patológicas.

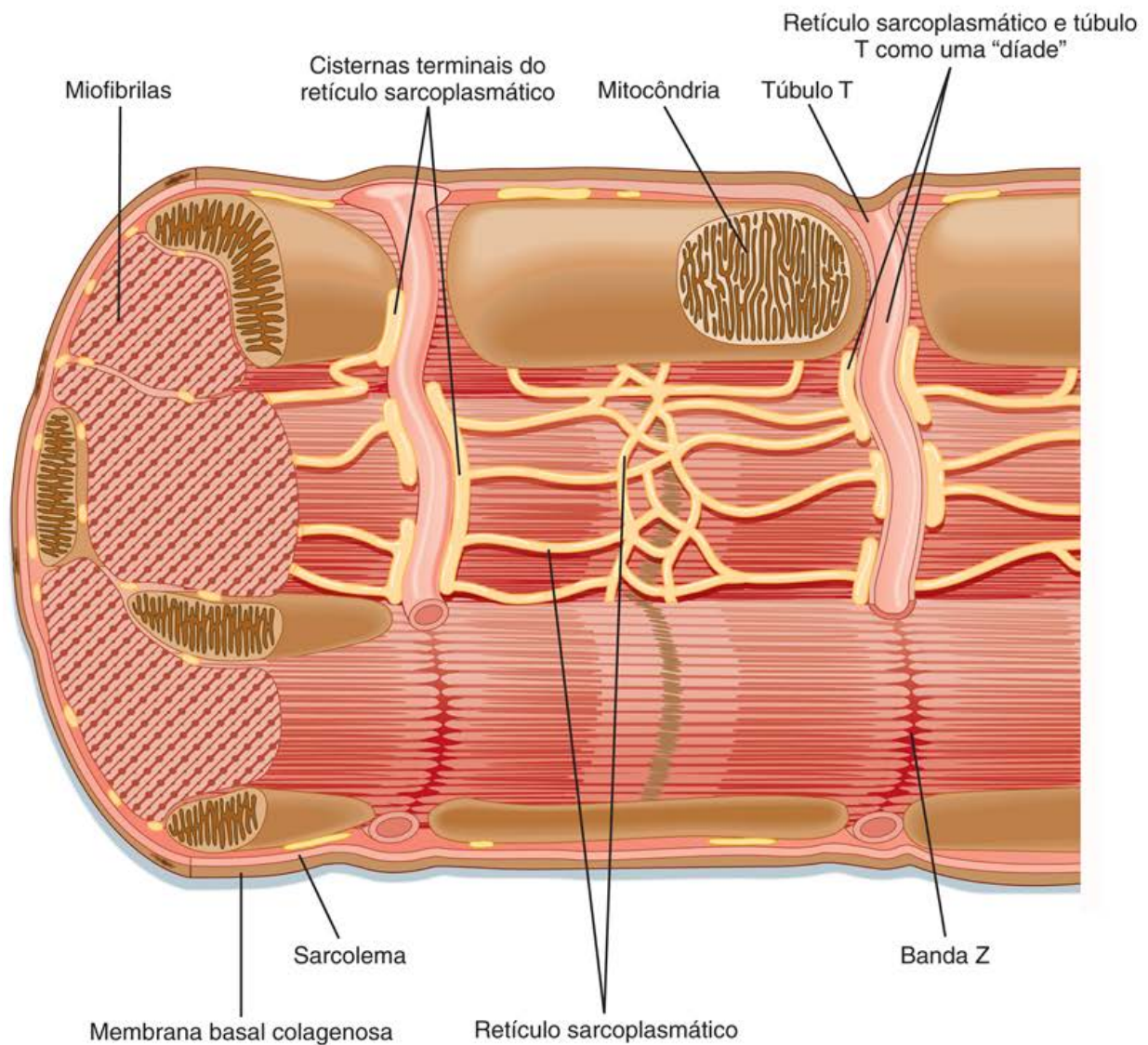
Este capítulo começa com uma descrição da organização das células musculares cardíacas dentro do coração, incluindo uma discussão sobre conexões elétricas e mecânicas. Também são abordados os mecanismos subjacentes à contracção, relaxamento e regulação da força de contracção das células musculares cardíacas. Embora o músculo cardíaco e o músculo esquelético sejam estriados, são significativamente diferentes em termos de organização, acoplamento elétrico e mecânico, acoplamento excitação-contracção e mecanismos para regular a força de contracção. Essas diferenças também são destacadas.

Organização Básica das Células Musculares Cardíacas

As células do músculo cardíaco são muito menores do que as células do músculo esquelético. Tipicamente, as células do músculo cardíaco medem 10 μm de diâmetro e aproximadamente 100 μm de comprimento. Conforme ilustrado na [Fig. 13.1A](#), as células cardíacas são conectadas entre si através de discos intercalares, que incluem uma combinação de junções mecânicas e conexões elétricas. As conexões mecânicas, que impedem que as células se separem quando se contraem, incluem a junção aderente e os desmossomas. Por outro lado, as junções do tipo gap (junções comunicantes) entre as células musculares cardíacas proporcionam conexões elétricas entre as células, permitindo a propagação do potencial de ação por todo o coração. Portanto, diz-se que a disposição das células do músculo cardíaco dentro do coração forma um sincício elétrico e mecânico, o qual permite que um único potencial de ação (gerado no interior do nó sinoatrial) passe através do coração de modo que o coração possa se contrair de modo sincronizado e em forma de onda. Os vasos sanguíneos percorrem o miocárdio.



A



B

FIG. 13.1 A, Fotomicrografia das células musculares cardíacas (210x). Os discos intercalares em cada extremidade de uma célula muscular são identificados na parte inferior esquerda da micrografia. O disco intercalar conecta fisicamente os miócitos adjacentes e, por causa da presença de junções do tipo comunicante, também acopla eletricamente as células de modo que o músculo funciona como um sincício elétrico e mecânico. B, Representação esquemática da organização de um sarcômero dentro de uma célula de músculo

A organização básica dos filamentos grossos e finos nas células do músculo cardíaco é comparável com a do músculo esquelético (Cap. 12). Por microscopia eletrônica, observam-se bandas claras e escuras repetidas que constituem as bandas I e A, respectivamente (Fig. 13.1B e Fig. 12.3 no Cap. 12). Por isso, o músculo cardíaco é classificado como um músculo estriado. A linha Z corta transversalmente a banda I e constitui o ponto de ligação dos filamentos finos. A região entre duas linhas Z adjacentes constitui o sarcômero, que é a unidade contrátil da célula muscular. Os filamentos finos são compostos de actina, tropomiosina e troponina, e se estendem para a banda A. A banda A é composta de filamentos grossos com alguma sobreposição de filamentos finos. Os filamentos grossos são compostos de miosina e se estendem a partir do centro do sarcômero em direção às linhas Z.

Os filamentos de miosina são formados por uma associação cauda-cauda de moléculas de miosina no centro do sarcômero seguida por uma associação cabeça-cauda à medida que o filamento grosso se estende em direção às linhas Z. Assim, o filamento de miosina é polarizado e equilibrado para puxar os filamentos de actina para o centro do sarcômero. Uma vista em corte do sarcômero perto da extremidade da banda A mostra que cada filamento grosso está rodeado por seis filamentos finos e cada filamento fino recebe ligações em ponte cruzada a partir de três filamentos grossos. Este conjunto complexo de filamentos espessos e finos é característico dos músculos cardíaco e esquelético, e ajuda a estabilizar os filamentos durante a contração muscular (consulte a Fig. 12.3B para ver a matriz hexagonal de filamentos finos e grossos no sarcômero do músculo estriado).

Várias proteínas podem contribuir para a organização dos filamentos grossos e finos, tais como a meromiosina e a proteína C (no centro do sarcômero), que parecem servir de suporte para a organização dos filamentos grossos. De modo semelhante, a nebulina estende-se ao longo do filamento de actina e pode servir como um suporte para o filamento fino. O filamento de actina é ancorado à linha Z pela α -actinina, enquanto a proteína tropomodulina reside no final do filamento de actina e regula seu comprimento. Estas proteínas estão presentes tanto em células do músculo cardíaco quanto esquelético.

Os filamentos grossos são ancorados às linhas Z por uma grande proteína elástica chamada titina. Embora a titina tenha sido reconhecida por ligar a miosina às linhas Z e, assim, evitar o estiramento excessivo do sarcômero, existem evidências de que a titina pode participar na sinalização celular (talvez atuando como um sensor de estiramento e, assim, modulando a síntese proteica em resposta ao estresse). Tal sinalização por titina tem sido observada em células de músculo cardíaco e esquelético. Além disso, os defeitos genéticos na titina resultam em atrofia tanto de células do músculo cardíaco quanto do esquelético, e podem contribuir tanto para a disfunção cardíaca quanto para as distrofias do músculo esquelético (denominadas titinopatias). Acredita-se também que a titina contribua para a capacidade do músculo cardíaco de aumentar a força sobre o estiramento (discutido na seção posterior “Estiramento”).

Embora o músculo cardíaco e o músculo esquelético contenham tecido conjuntivo em abundância, há mais tecido conjuntivo no coração. A abundância de tecido conjuntivo no coração ajuda a prevenir a ruptura muscular (como no músculo esquelético), bem como previne o estiramento excessivo do coração. A análise comprimento-tensão do músculo cardíaco, por exemplo, mostra um aumento dramático na tensão passiva à medida que o músculo cardíaco é esticado além do seu comprimento de repouso. Em contraste, o músculo esquelético tolera um grau muito maior de estiramento antes que a tensão passiva aumente para um nível comparável. A razão para esta diferença entre o músculo cardíaco e o músculo esquelético não é conhecida, embora uma possibilidade seja que o estiramento do músculo esquelético é tipicamente limitado pela amplitude de movimento da articulação, que, por sua vez, é limitada pelos ligamentos/tecido conjuntivo ao redor da articulação.

O coração, por outro lado, parece depender da abundância de tecido conjuntivo em torno das células do músculo cardíaco para evitar o estiramento excessivo durante períodos de maior retorno venoso. Durante o exercício intenso, por exemplo, o retorno venoso pode aumentar até cinco vezes. No entanto, o coração é capaz de bombear este volume extra de sangue para o sistema arterial com apenas pequenas alterações no volume ventricular (i. e., o volume diastólico final aumenta menos de 20%). Embora a abundância de tecido conjuntivo no coração limite o estiramento do coração durante esses períodos de aumento do retorno venoso, outros mecanismos reguladores ajudam o coração a bombear o sangue extra que ele recebe (conforme discutido na seção “Estiramento”). Do contrário, se o coração fosse sobrecarregado, a capacidade contrátil das células do músculo cardíaco deveria diminuir (devido à diminuição da sobreposição dos filamentos espessos e finos), o que resultaria em bombeamento insuficiente, aumento da pressão venosa e talvez edema pulmonar.

Dentro das células do músculo cardíaco, as miofibrilas são cercadas pelo retículo sarcoplasmático (RS), uma rede interna de membranas (Fig. 13.1B). Esta é similar ao RS no músculo esquelético, exceto pelo fato de que o RS no coração é menos denso e não tão bem desenvolvido. As regiões terminais do RS se apoiam no túbulo T ou se encontram logo abaixo do sarcolema (ou ambos) e desempenham um papel-chave na elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular durante um potencial de ação. O mecanismo pelo qual um potencial de ação inicia a liberação de Ca^{++} no coração, no entanto, difere significativamente daquele no músculo esquelético (como discutido na seção “Acoplamento Excitação-Contração”). O coração contém uma abundância de mitocôndrias, pois até 30% do volume do coração é ocupado por estas organelas. A alta densidade das mitocôndrias proporciona ao coração grande capacidade oxidativa, superior àquela encontrada no músculo esquelético.

O sarcolema do músculo cardíaco também contém invaginações (túbulos T) comparáveis às observadas no músculo esquelético. No músculo cardíaco, contudo, os túbulos T estão posicionados nas linhas Z, enquanto no músculo esquelético

dos mamíferos os túbulos T estão posicionados nas extremidades das bandas I. No músculo cardíaco, as conexões entre os túbulos T e o RS são menores e não tão bem desenvolvidas quanto as observadas no músculo esquelético.



Ao nível celular

A cardiomiopatia hipertrófica familiar (CHF) ocorre em aproximadamente 0,2% da população geral, mas é a principal causa de morte súbita em adultos saudáveis. Esta patologia tem estado associada a defeitos genéticos em várias proteínas dos sarcômeros cardíacos, tais como miosina, troponina, tropomiosina e proteína C de ligação à miosina, uma proteína estrutural localizada no meio da banda A do sarcômero. A CHF é uma doença autossômica dominante, e estudos transgênicos indicam que a expressão de apenas uma pequena quantidade da proteína mutada pode resultar no desenvolvimento do fenótipo cardiomiopático. Além disso, a mutação de um único aminoácido na molécula de miosina é suficiente para produzir a cardiomiopatia hipertrófica. A patogênese da CHF, no entanto, é variável tanto em termos de início como de gravidade, mesmo dentro de uma família com um único defeito genético, sugerindo a presença de loci modificadores.

Controle da Atividade do Músculo Cardíaco

O músculo cardíaco é um músculo involuntário com um marca-passo intrínseco. O marca-passo constitui-se em uma célula especializada (localizada no nó sinoatrial do átrio direito) que é capaz de sofrer despolarização espontânea e gerar potenciais de ação. É importante ressaltar que, embora várias células no coração sejam capazes de se despolarizar espontaneamente, as despolarizações espontâneas mais rápidas ocorrem em células no nó sinoatrial. Além disso, uma vez que uma dada célula despolariza-se espontaneamente e dispara um potencial de ação, este potencial de ação é então propagado através do coração (por vias de condução especializadas e contatos célula-célula). Assim, é necessária a despolarização a partir de apenas uma única célula para iniciar uma onda de contração no coração (ou seja, um batimento cardíaco). Os mecanismos subjacentes a esta despolarização espontânea são discutidos em profundidade no [Capítulo 16](#).

Conforme mostrado na [Figura 16.17](#), uma vez que um potencial de ação é iniciado no nó sinoatrial, ele é propagado entre as células atriais através de junções comunicantes, bem como através de fibras de condução especializadas nos átrios. O potencial de ação passa através dos átrios dentro de aproximadamente 70 ms. Para atingir os ventrículos, o potencial de ação deve passar pelo nó atrioventricular, e em seguida passar para todo o ventrículo através de vias de condução especializadas (o feixe de His e o sistema de Purkinje) e de junções comunicantes nos discos intercalares dos miócitos cardíacos adjacentes. O potencial de ação pode passar por todo o coração dentro de 220 ms após seu início no nó sinoatrial. Uma vez que a contração de uma célula muscular cardíaca tipicamente dura 300 ms, esta condução rápida promove a contração quase sincronizada das células do músculo cardíaco. Este é um cenário muito diferente daquele do músculo esquelético, em que as células são agrupadas em unidades motoras que são recrutadas independentemente quando a força de contração aumenta.

Acoplamento Excitação-Contração

O sangue e os fluidos extracelulares contêm, normalmente, de 1 a 2 mmol/L de Ca^{++} livre, e desde os dias do fisiologista Sidney Ringer (1882) sabe-se que o coração necessita do Ca^{++} extracelular para contrair. Assim, um coração isolado continua a bater quando perfundido com uma solução salina fisiológica aquecida (37 °C) e oxigenada contendo aproximadamente 2 mmol/L de Ca^{++} (p. ex., a solução de Tyrode), mas cessa seu batimento na ausência de Ca^{++} extracelular. Esta parada nas contrações em meios sem Ca^{++} também é observada em corações eletricamente estimulados, o que demonstra ainda a importância do Ca^{++} extracelular para a contração do músculo cardíaco. Esta situação é bastante diferente da do músculo esquelético, que pode se contrair na ausência de Ca^{++} extracelular.

Os potenciais de ação no músculo cardíaco são prolongados, com duração de 150 a 300 ms ([Fig. 13.2](#)), o que é substancialmente maior do que os potenciais de ação no músculo esquelético (≈ 5 ms). A longa duração do potencial de ação no músculo cardíaco é devida a uma lenta corrente de Ca^{++} para dentro da célula através de um canal de cálcio do tipo L dependente da voltagem no sarcolema. A quantidade de Ca^{++} que entra na célula do músculo cardíaco é relativamente pequena e serve como um gatilho para a liberação de Ca^{++} a partir do RS. Na ausência de Ca^{++} extracelular, um potencial de ação ainda pode ser iniciado no músculo cardíaco, embora seja consideravelmente mais curto em duração e incapaz de iniciar uma contração. Assim, o influxo de Ca^{++} durante o potencial de ação é crucial para desencadear a liberação de Ca^{++} a partir do RS e, assim, iniciar a contração.

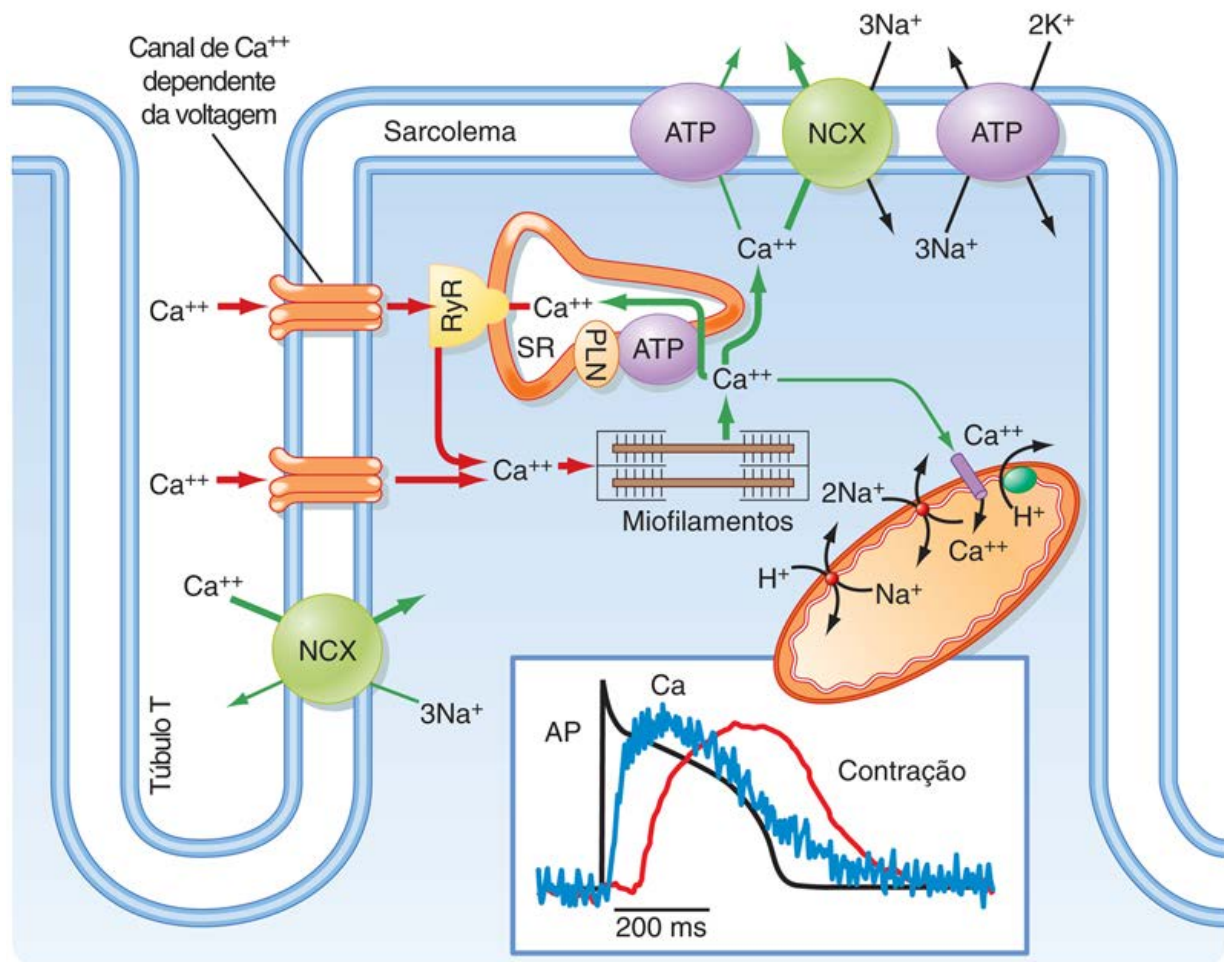


FIG. 13.2 O acoplamento excitação-contracção no coração requer o influxo de Ca^{2+} através dos canais de cálcio do tipo L no sarcolema e túbulos T. Veja o texto para mais detalhes. O detalhe mostra o curso de tempo do potencial de ação (PA), o Ca^{2+} intracelular transitório (Ca) e a contração. ATP, trifosfato de adenosina; NCX, antiportador de $3\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ do sarcolema; PLN, fosfolambano; RYR, receptor de rianodina. (Modificado de Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002;415:198-205. Detalhe modificado de Mountcastle VB: Medical Physiology, 13 ed. St Louis, Mosby, 1974; Brooks CM, Hoffman BF, Suckling EE, Orias O: Excitability of the Heart. New York, Grune & Stratton, 1955.)

O canal de cálcio do tipo L é composto por cinco subunidades (α_1 , α_2 , β , γ e δ). A subunidade α_1 também é chamada de receptor de diidropiridina (DHPR) porque se liga à classe diidropiridina de fármacos bloqueadores de canais de cálcio (p. ex., nitrendipina e nimodipina). Embora este complexo de canais esteja presente nos músculos esquelético e cardíaco, ele exerce funções muito diferentes nos dois tipos de músculo (discutido no próximo parágrafo).

Em cada sarcômero de músculo cardíaco, as regiões terminais do RS localizam-se ao lado dos túbulos T e do sarcolema (Figs. 13.1B e 13.2). Essas regiões juncionais do RS são enriquecidas nos receptores de rianodina (RYRs), um canal de liberação de Ca^{2+} no RS). O RYR é um canal de cálcio Ca^{2+} dependente de Ca^{2+} , de modo que o influxo de Ca^{2+} durante um potencial de ação é capaz de iniciar a liberação de Ca^{2+} do RS no músculo cardíaco. A quantidade de Ca^{2+} liberada para o citosol a partir do RS é muito maior do que aquela que entra no citosol a partir do sarcolema, embora a liberação de Ca^{2+} do RS não ocorra sem esta entrada gatilho de Ca^{2+} . Em contraste, no músculo esquelético, a liberação de Ca^{2+} a partir do RS não envolve a entrada de Ca^{2+} através do sarcolema; mas, em vez disso, resulta de uma alteração conformacional do DHPR induzida por voltagem. Portanto, o acoplamento excitação-contracção no músculo cardíaco é denominado acoplamento eletroquímico (envolvendo a liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}), enquanto o acoplamento excitação-contracção no músculo esquelético é denominado acoplamento eletromecânico (envolvendo interações diretas entre o DHPR no túbulo T e o RYR no RS). A base para esta diferença nos mecanismos de liberação de Ca^{2+} parece depender da isoforma de DHPR, pois a expressão induzida do DHPR cardíaco nas células de músculo esquelético resulta na necessidade de Ca^{2+} extracelular para contracção destas modificadas células de músculo esquelético.

Mecanismo de Contração

Como no músculo esquelético, a contracção do músculo cardíaco é regulada por filamentos finos, e uma elevação na $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular é necessária para promover a interação actina-miosina. Na situação de baixa $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular ($< 50 \text{ nmol/L}$), a ligação da miosina à actina é bloqueada pela tropomiosina. Contudo, à medida que a $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólica aumenta durante um potencial de ação, a ligação do Ca^{2+} à troponina C resulta em uma alteração conformacional no complexo troponina/tropomiosina, onde a tropomiosina desliza no sulco do filamento de actina expondo os sítios de ligação à miosina sobre o filamento de actina. Enquanto a $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólica permanecer elevada e, portanto, os sítios de ligação à miosina,

expostos, a miosina se ligará à actina, sofrerá uma ação de catraca e contrairá a célula do músculo cardíaco. Observe que, como os sítios de ligação à miosina na actina ficam bloqueados nas baixas concentrações de Ca^{++} e expostos durante um aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, é dito que a contração do músculo cardíaco é regulada pelos filamentos finos. Isto é idêntico à situação no músculo esquelético; no músculo liso, em contrapartida, a contração é regulada pelos filamentos grossos (Cap. 14).

Durante um aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e a exposição dos locais de ligação da miosina à actina, as pontes cruzadas de miosina executam uma série de passos que resultam na contração da célula do músculo cardíaco. Em repouso, as moléculas de miosina encontram-se energizadas com o ATP que foi parcialmente hidrolisado para “erguer a cabeça” e, assim, ficam prontas para interagir com a actina. Uma elevação na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular expõe, então, os sítios de ligação da miosina à actina, permitindo a ligação miosina-actina (passo 1). A miosina ligada gera, em seguida, uma força motora onde o filamento de actina é puxado para o centro do sarcômero (passo 2). O difosfato de adenosina (ADP) e o fosfato inorgânico (Pi) são liberados da cabeça de miosina durante este passo à medida que a energia do ATP é utilizada para contrair o músculo. A cabeça de miosina move-se aproximadamente 70 nm durante cada ação de catraca (ciclo de ponte cruzada). A ligação do ATP à miosina diminui a afinidade da miosina à actina e, assim, permite a liberação da miosina da actina (passo 3). A miosina, então, hidrolisa parcialmente o ATP ligado para reenergizar (“erguer”) a cabeça (passo 4) e preparar a ponte cruzada para outro ciclo. Este ciclo de quatro passos é idêntico ao descrito para o músculo esquelético (Fig. 12.13 no Cap. 12).

O músculo cardíaco e o músculo esquelético diferem, no entanto, no nível de Ca^{++} intracelular atingido após um potencial de ação e, portanto, no número de interações actina-miosina. No músculo esquelético, a elevação da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e o número de interações actina-miosina são altos após um potencial de ação. No músculo cardíaco, o aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular pode ser regulado, o que proporciona ao coração um importante meio de modular a força da contração sem recrutar mais células musculares ou desenvolver tétano. Lembre-se que, no coração, todas as células musculares são ativadas durante uma contração, e assim recrutar mais células musculares não é uma opção. Além disso, o tétano nas células musculares cardíacas iria impedir qualquer ação de bombeamento e, portanto, ser fatal. Consequentemente, o coração conta com diferentes meios de aumentar a força de contração, inclusive variando a amplitude do Ca^{++} intracelular transitório.

Relaxamento do Músculo Cardíaco

O relaxamento do músculo esquelético requer simplesmente a reabsorção do Ca^{++} pelo RS por meio da ação da ATPase de cálcio do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA), igualmente conhecida como a bomba de Ca^{++} do RS. Embora a SERCA desempenhe um papel fundamental na diminuição da $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica no músculo cardíaco, o processo é mais complexo do que aquele observado no músculo esquelético, pois uma certa quantidade de Ca^{++} disparador entra na célula do músculo cardíaco através dos canais de cálcio do sarcolema durante cada potencial de ação. Deve existir então um mecanismo para a extrusão do Ca^{++} disparador; caso contrário, a quantidade de Ca^{++} no RS aumentaria continuamente, e resultaria em sobrecarga de Ca^{++} . Em especial, parte do Ca^{++} é expulso da célula do músculo cardíaco através do antiportador $3\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{++}$ e de uma bomba de Ca^{++} do sarcolema (Fig. 13.2). A $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular está na faixa milimolar, enquanto a quantidade de $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular é submicromolar, e portanto a extrusão de Ca^{++} é realizada contra um grande gradiente químico. De modo semelhante, a $[\text{Na}^{+}]$ é consideravelmente mais elevada no meio extracelular do que dentro da célula. O antiportador usa o gradiente de Na^{+} através da célula para impulsionar o movimento ascendente de Ca^{++} para fora da célula. Como três íons de Na^{+} entram na célula em troca de um íon Ca^{++} , o antiportador $3\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{++}$ é eletrogênico e cria uma corrente despolarizante. Por outro lado, a bomba de Ca^{++} do sarcolema usa a energia do ATP para expulsar o Ca^{++} da célula. Ambos os mecanismos de extrusão e a SERCA contribuem, assim, para o relaxamento do músculo cardíaco ao diminuir a $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica.

Apesar de a interação actina-miosina exigir um aumento relativamente pequeno na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular livre, a abundância de proteínas de ligação ao Ca^{++} no mioplasma necessita de um aumento muito maior na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular total. A $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular em repouso é de aproximadamente 50 a 100 nmol/L; metade da força máxima de contração requer aproximadamente 600 nmol/L de Ca^{++} livre. No entanto, por causa das proteínas de ligação ao Ca^{++} , tais como a parvalbumina e a troponina C, a concentração mioplasmática total deve aumentar em 70 $\mu\text{mol/L}$. Como já mencionado, grande parte deste aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática ocorre por meio da liberação de Ca^{++} a partir do RS. Em várias espécies, tais como coelhos, cães, gatos, cobaias e seres humanos, a absorção e liberação de Ca^{++} pelo RS constitui aproximadamente 70% do Ca^{++} intracelular transitório. Logo, até 30% do aumento do Ca^{++} intracelular pode ser atribuído ao influxo de Ca^{++} através dos canais de cálcio regulados por voltagem no sarcolema, com o antiportador $3\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{++}$ contribuindo significativamente para a extrusão de Ca^{++} durante o relaxamento.

A bomba de Ca^{++} do sarcolema encontra-se em menor quantidade que o antiportador $3\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{++}$, mas tem uma maior afinidade ao Ca^{++} e, portanto, pode contribuir mais para a regulação da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular em repouso (Fig. 13.2). A contribuição relativa dos mecanismos de extrusão de Ca^{++} varia entre as espécies. Por exemplo, os miócitos de rato e camundongo dependem principalmente da recaptção de Ca^{++} pelo RS (i. e., o RS constitui 92% do transporte de Ca^{++}).

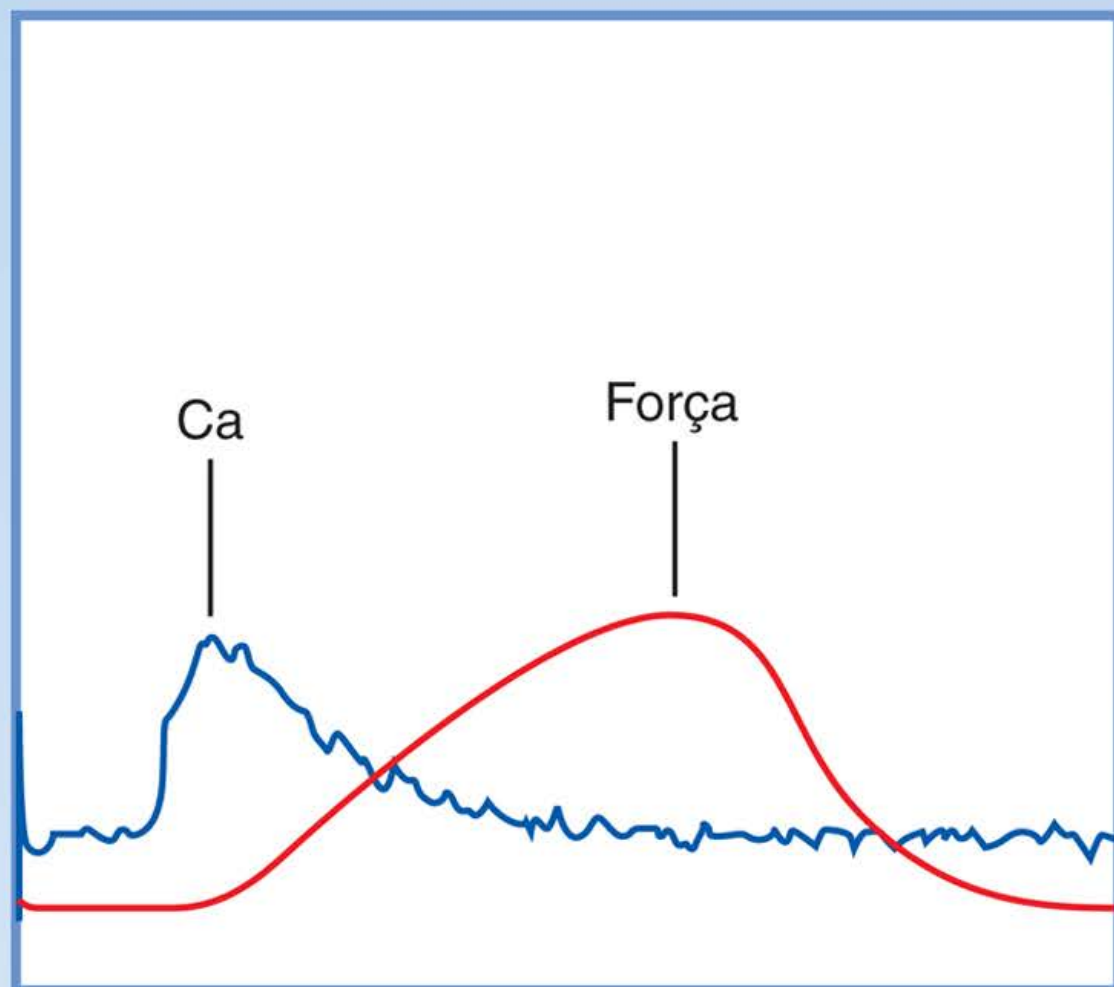
Regulação da Força de Contração

Cálcio Intracelular

Pelo fato de o coração constituir um sincício elétrico, no qual todas as células do músculo cardíaco contraem durante uma única batida, não é possível aumentar a força da contração recrutando mais células musculares. Além disso, o tétano das fibras musculares cardíacas poderia ser letal porque iria impedir sua principal ação, a de bombear. O coração, então, desenvolve estratégias alternativas para aumentar a força de contração. A longa duração do potencial de ação encontrada no músculo cardíaco, que é causada pela ativação do canal de cálcio do tipo L dependente da voltagem, resulta em um longo período refratário, o que, por sua vez, impede o tétano. A modulação do influxo de Ca^{++} através dos canais de cálcio do tipo L durante um potencial de ação, no entanto, fornece ao coração um mecanismo para modular a $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica e, portanto, modular a força de contração.

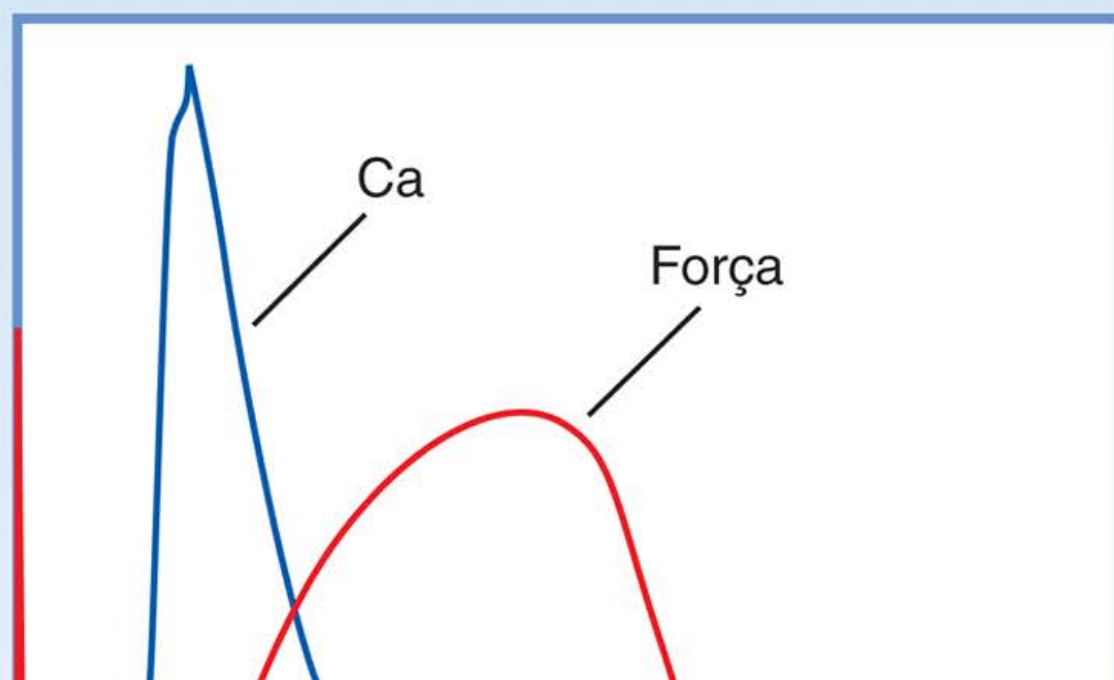
Um meio simples de modular *in vitro* a força de contração das células do músculo cardíaco é variar a $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular. Conforme mencionado anteriormente, a contração do coração requer Ca^{++} extracelular. Diminuir a $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular da faixa normal de 1 a 2 mmol/L para 0,5 mmol/L, por exemplo, reduz a força de contração. Esta redução na força de contração não está associada a uma alteração na duração da contração, pois a cinética de sequestro de Ca^{++} pelo RS e a extrusão de Ca^{++} não foram modificadas. Embora esta abordagem de variação da $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular para alterar a força de contração seja demonstrável *in vitro*, não é um meio comum de modulação da força de contração cardíaca *in vivo*.

In vivo, o aumento na quantidade de Ca^{++} intracelular transitório e, consequentemente, da força de contração ocorre em resposta à estimulação simpática (seção “Agonistas β -Adrenérgicos” e [Cap. 18](#)). A estimulação simpática geralmente ocorre durante períodos de excitação ou medo e envolve a ativação dos receptores β -adrenérgicos no coração pela norepinefrina (liberada pelos terminais nervosos no coração) ou epinefrina (liberada pela medula adrenal para a corrente sanguínea). Conforme ilustrado na [Figura 13.3](#), o agonista β -adrenérgico isoproterenol promove um aumento dramático na quantidade do Ca^{++} intracelular transitório e, consequentemente, em uma contração mais forte. Um aumento na força de contração é denominado inotropismo positivo. Geralmente, ocorre também aumento na velocidade de relaxamento, o que resulta em uma contração mais curta. O aumento da taxa de relaxamento muscular é denominado lusitropismo positivo. A frequência das contrações do coração também aumenta com a estimulação β -adrenérgica e é denominado cronotropismo positivo. Logo, a estimulação β -adrenérgica do coração produz contrações mais fortes, mais breves e mais frequentes.



0,5 s

A Controle



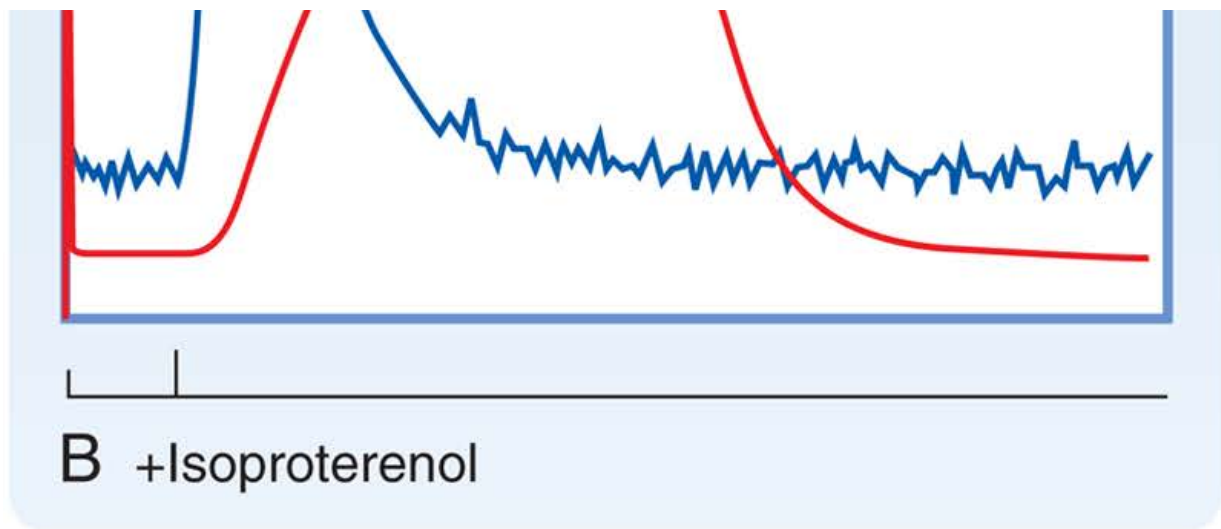


FIG. 13.3 A estimulação dos receptores β -adrenérgicos no coração aumenta a força da contração. A estimulação elétrica do miocárdio resulta em um aumento transitório na $[Ca^{++}]$ intracelular e na produção de força (A). O isoproterenol (um agonista do receptor β -adrenérgico) aumenta a amplitude do Ca^{++} intracelular transitório e, consequentemente, a quantidade de força gerada (B).

Agonistas β -Adrenérgicos

O sistema nervoso simpático é estimulado quando um humano ou um animal é excitado. É comumente falado que a ativação simpática prepara o indivíduo para a “luta ou fuga”. No caso do coração, o aumento dos níveis do hormônio medular adrenal epinefrina ou do neurotransmissor simpático norepinefrina ativa os receptores β -adrenérgicos nas células do músculo cardíaco, que, por sua vez, ativam a adenilato ciclase, aumentando a concentração de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e, portanto, levando à fosforilação de muitas proteínas nas células do músculo cardíaco (Fig. 13.4).

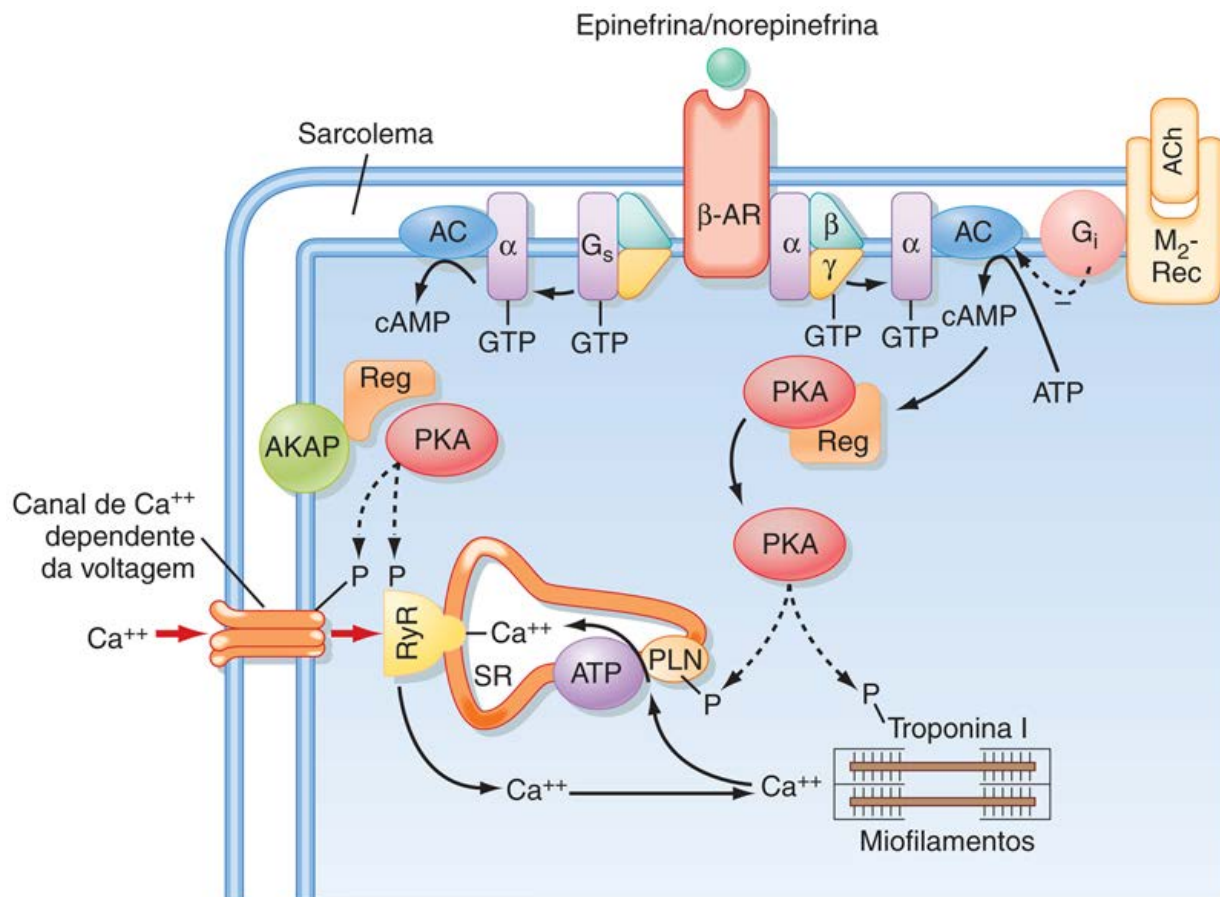


FIG. 13.4 A estimulação simpática do coração resulta em um aumento no AMPc citosólico e, consequentemente, na fosforilação de várias proteínas pela proteína quinase A (PKA). Uma proteína quinase ancoradora A (AKAP) adjacente ao canal de cálcio do tipo L facilita a fosforilação deste canal e, possivelmente, de canais de cálcio do retículo sarcoplasmático próximos. Outras proteínas fosforiladas pela PKA são a fosfolambano (PLN) e a troponina I. Os agonistas muscarínicos (p. ex., acetilcolina [ACh]), por outro lado, inibem esta cascata simpática por meio da inibição da produção de AMPc pela adenilato ciclase (AC). β-AR, receptor β-adrenérgico; ATP, trifosfato de adenosina; G_i, proteína G inibitória; M₂Rec, receptor muscarínico M₂ de acetilcolina; Reg, receptor do gene regenerador. (Redesenhado de Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature2002;415:198.)

Ambos os canais de cálcio do tipo L dependente da voltagem (responsáveis pelo desencadeamento do Ca⁺⁺) e a proteína associada à SERCA chamada fosfolambano são fosforilados pela proteína quinase dependente de AMPc. A ação combinada destas fosforilações aumenta a quantidade de Ca⁺⁺ no RS. Especificamente, a fosforilação do canal de cálcio do sarcolema faz que mais Ca⁺⁺ dispare entre na célula e a fosforilação de fosfolambano aumenta a atividade da SERCA, permitindo, assim, que o RS acumule mais Ca⁺⁺ antes deste íon ser expulso pelo 3Na⁺-Ca⁺⁺ e pela ATPase de Ca⁺⁺. O resultado final é que o RS libera mais Ca⁺⁺ no citosol durante o próximo potencial de ação, o que promove mais interações actina-miosina e, portanto, maior força de contração (Fig. 13.3). O aumento da atividade da SERCA após a estimulação simpática também resulta em uma contração encurtada pela rápida reabsorção de Ca⁺⁺ pelo RS. Isso, por sua vez, permite que o coração aumente sua taxa de relaxamento. Uma consequência adicional da estimulação simpática é um aumento da frequência cardíaca por meio de um efeito direto nas células do marca-passo (Cap. 18).

Outras proteínas e alguns micropeptídeos também parecem estar associados à SERCA e influenciam o transporte de cálcio do RS. Isto inclui o peptídeo de 34 aminoácidos DWORF (do inglês dwarf open reading frame), o que aumenta a afinidade da SERCA ao cálcio (Fig. 13.5), aparentemente por meio do deslocamento da fosfolambano. A DWORF foi identificada através de RNA não codificante.

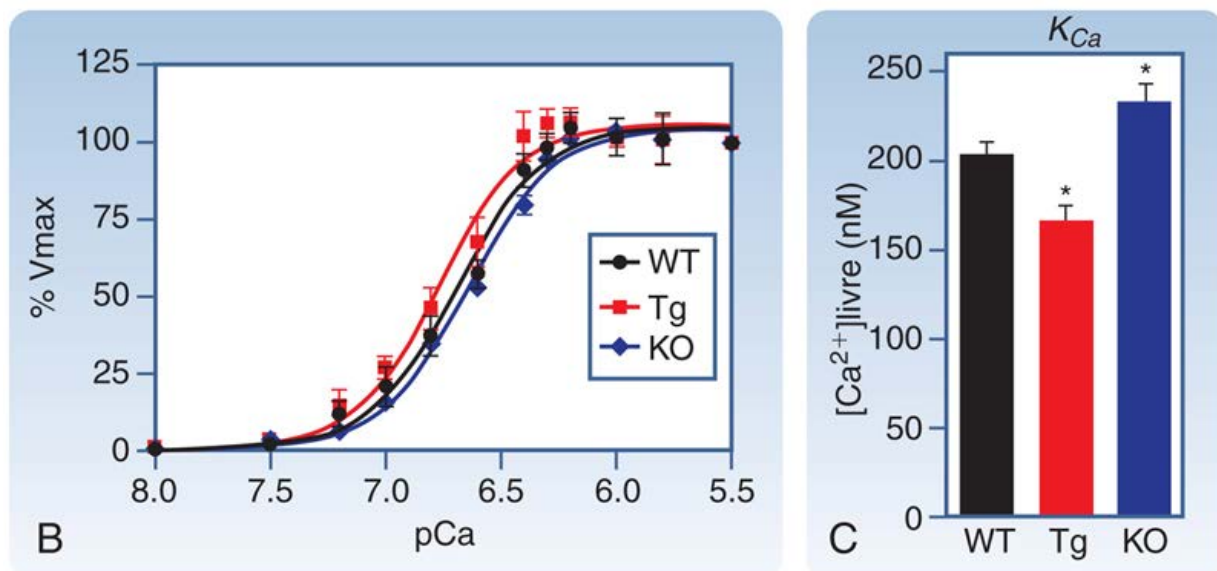
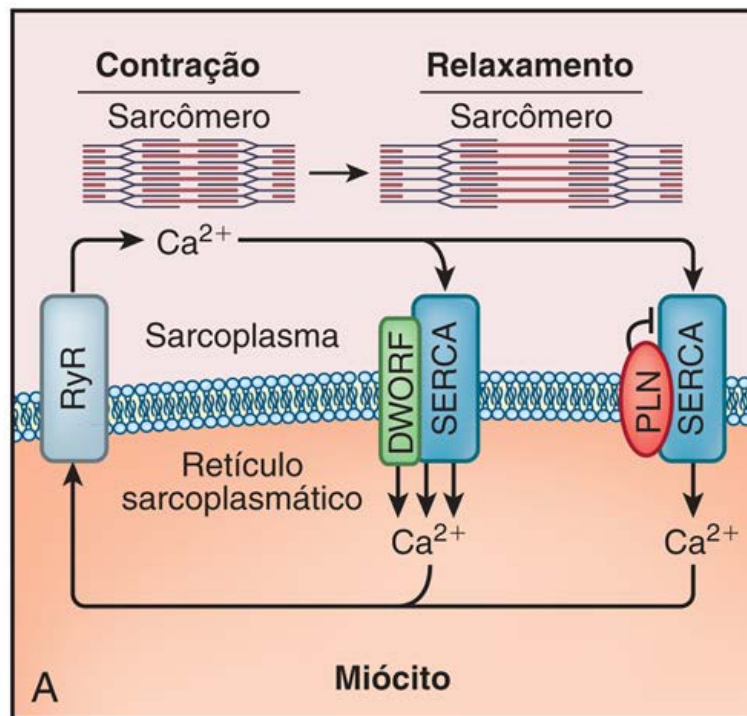


FIG. 13.5 Um peptídeo pequeno (34 aminoácidos) codificado por um RNA não codificante longo parece melhorar a função do retículo sarcoplasmático e o desempenho dos miócitos por contrariar o efeito inibitório do fosfolambano (PLN) (tal como ilustrado no modelo de trabalho apresentado no painel A). A capacidade de DWORF de aumentar a captação cardíaca de Ca pelo RS é mostrada nos painéis B e C, onde a superexpressão de DWORF em cardiomiócitos (marcados com Tg) aumentou a sensibilidade do transporte de Ca do RS, enquanto o knockout de DWORF (marcado com KO) teve o efeito inverso. DWORF, dwarf open reading frame; KO, knockout; SERCA, ATPase de cálcio do retículo endoplasmático sarcoplasmático; Tg, transgênico; WT, de tipo selvagem. (De Nelson BR, Makarewich CA, Anderson DM, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. *Science*. 2016;351:271-275.)



Ao nível celular

Os mecanismos subjacentes à resposta do coração à estimulação β -adrenérgica são complexos e envolvem a fosforilação dependente de AMPc de várias proteínas. A proteína quinase ancoradora A (AKAP) tem sido mostrada em associação íntima com o canal de cálcio do tipo L no coração, posicionando, assim, a proteína quinase dependente de AMPc próximo ao canal, facilitando, assim, a fosforilação desta durante a estimulação simpática. Como estas fosforilações dependentes de AMPc aumentam a amplitude do Ca^{++} intracelular transitório e, ao fazê-lo, resultam em uma contração cardíaca mais vigorosa e mais breve, esse assunto será discutido em outra parte deste livro (Cap. 18).



Ao nível celular

As mutações no receptor cardíaco de rianodina (RyR2) estiveram associadas a arritmias cardíacas. Especificamente, a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) é uma doença hereditária autossômica dominante, tipicamente manifestada durante a infância como uma taquicardia induzida por exercício e que pode progredir para arritmias durante o exercício (ou estresse) e resultar em morte súbita. Aproximadamente 40% dos pacientes com CPVT apresentam um defeito no RyR2, o qual tem sido associado a uma maior liberação de Ca^{++} do RS. A mutação no RyR2 pode envolver a substituição de um aminoácido altamente conservado que difere da hipertermia maligna, na qual foram relatados erros de sequência ou deleções de splicing dentro do RyR. A hipótese é a de que, durante períodos de exercício ou estresse, os níveis aumentados de Ca^{++} intracelular (devido aos efeitos combinados da estimulação β -adrenérgica e do aumento da atividade do RyR2 mutado) promovem o desenvolvimento de pós-despolarizações tardias e, portanto, arritmias. Acredita-se que a elevação da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular durante a diástole promova o desenvolvimento de despolarizações posteriores através da ativação do antiportador $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$, situação em que a expulsão de Ca^{++} durante a diástole resulta em uma corrente interna final suficiente para despolarizar a célula até o limiar para um potencial de ação. O tratamento da CPVT envolve terapia antiadrenérgica (com antagonistas β -adrenérgicos) ou um desfibrilador implantado (para pacientes que não respondem).

Estiramento

O estiramento do coração aumenta a força de contração tanto in vivo quanto in vitro e é um mecanismo intrínseco de regulação da força contrátil. Em contraste, o músculo esquelético tipicamente exibe tensão máxima no comprimento de repouso. In vivo, o estiramento do coração ocorre durante períodos de retorno venoso aumentado (p. ex., durante o exercício ou quando a frequência cardíaca é diminuída, ou ambos). A lei de Frank-Starling refere-se à capacidade do coração em aumentar a sua força de contração quando esticado, fato observado em situações de aumento do retorno venoso (Fig. 13.6A; Cap. 16).

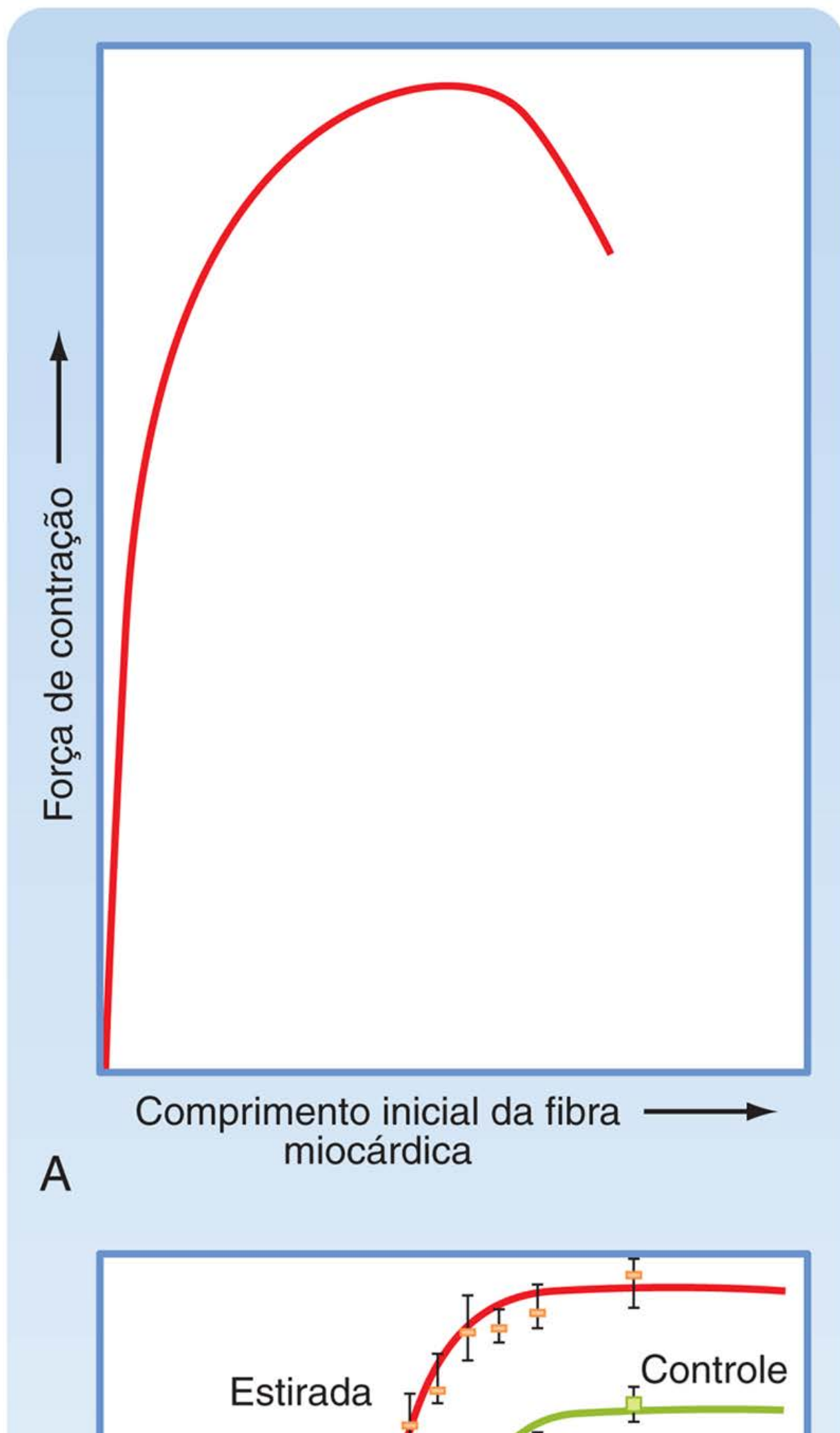
Força de contração ↑

Comprimento inicial da fibra miocárdica →

A

Estirada

Controle



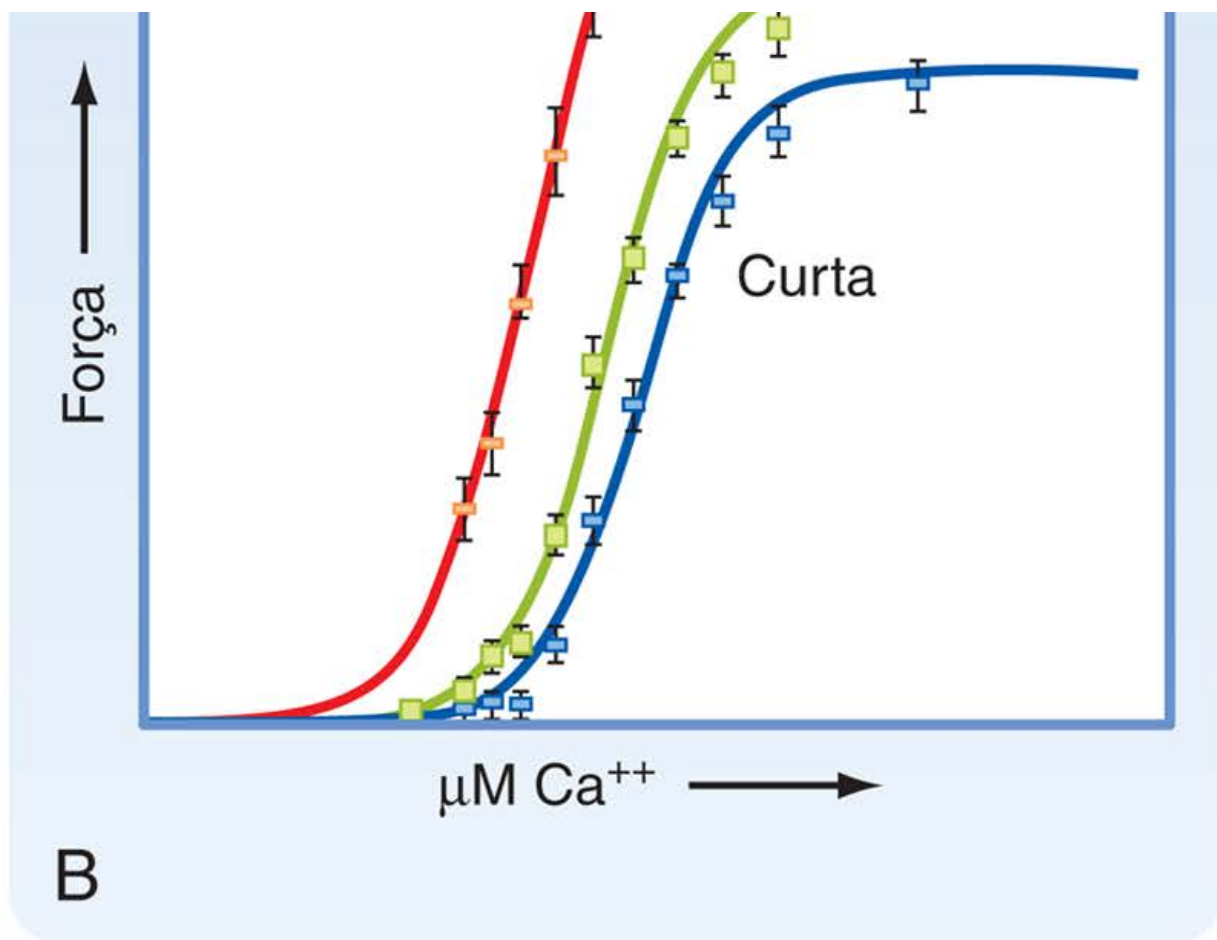


FIG. 13.6 O estiramento do coração aumenta a força de contração (A). Isto é atribuível tanto ao aumento da força máxima de contração quanto ao aumento da sensibilidade da contração ao Ca^{++} (B). Reflete um processo regulatório intrínseco referido como a lei de Frank-Starling do coração. (B, Redesenhado de Dobesh D, Konhilas J, de Tombe P. Cooperative activation in cardiac muscle: impact of sarcomere length. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1055-H1062.)

Esse mecanismo é importante, pois auxilia o coração a bombear o volume total de sangue que recebe. Assim, quando o coração recebe muito sangue, os ventrículos são esticados, e a força de contração é aumentada, o que garante a ejeção deste volume extra de sangue. O estiramento do músculo cardíaco também aumenta a tensão passiva, o que ajuda a evitar o estiramento excessivo do coração. Esta resistência passiva no coração é maior do que a no músculo esquelético e é atribuída tanto à matriz extracelular (tecido conjuntivo) quanto às proteínas intracelulares elásticas (titina), ou a ambas.

Este aumento na força de contração induzido pelo músculo cardíaco ocorre em uma estreita faixa de comprimentos de sarcômero (1,6-2,3 μm), resultando em uma contração dependente da variação do comprimento. Esta relação comprimento-tensão no músculo cardíaco é muito mais evidente do que aquela vista no músculo esquelético. É importante notar que este aumento de força induzido por estiramento pode ocorrer dentro de um ciclo cardíaco.

O mecanismo subjacente a este aumento induzido por estiramento na força de contração do músculo cardíaco é controverso, mas parece envolver alterações na sobreposição dos filamentos grossos e finos, bem como o aumento na sensibilidade da contração ao Ca^{++} induzido pelo estiramento (Fig. 13.6B). No músculo papilar ventricular de ratos, aproximadamente 60% do aumento induzido por estiramento na força de contração foram atribuídos a um aumento na sensibilidade ao Ca^{++} , ao passo que os 40% restantes do aumento induzido por estiramento na força de contração foram atribuídos a alterações na sobreposição dos filamentos grossos e finos. As alterações na sobreposição dos miofilamentos, no entanto, são menos prováveis de contribuir para o aumento continuado na força de contração cardíaca conforme o comprimento do sarcômero aumenta de 2 μm para 2,3 μm , já que se pensa que esta região constitui uma região de sobreposição ótima de miofilamentos (e constitui um patamar na relação comprimento-tensão no músculo esquelético).

O mecanismo que contribui para o aumento induzido por estiramento na sensibilidade ao Ca^{++} da contração cardíaca não está claro, mas parece envolver a proteína intracelular elástica titina, assim como proteínas reguladoras (p. ex., troponina C).

Metabolismo Muscular Cardíaco

Como no músculo esquelético, a miosina usa a energia do ATP para gerar força, então o estoque de ATP, que é pequeno, deve ser continuamente reabastecido. Tipicamente, esta reposição do estoque de ATP é realizada pelo metabolismo aeróbico, incluindo a oxidação de gorduras e carboidratos. Durante os períodos de isquemia, o estoque de fosfato de creatina, que converte ADP em ATP, pode diminuir. Como no músculo esquelético, o estoque de fosfato de creatina é pequeno nas fibras musculares cardíacas.

Quando o músculo cardíaco é completamente destituído de O_2 por causa da oclusão de um vaso coronário (i. e., isquemia por interrupção do fluxo), as contrações cessam rapidamente (dentro de 30 segundos). Isto não é causado por depleção de ATP nem de fosfato de creatina, pois estes níveis diminuem mais lentamente. Mesmo depois de 10 minutos de isquemia de fluxo interrompido, quando os níveis de fosfato de creatina estão próximos de zero e apenas 20% do ATP permanecem, a reperfusão pode restaurar esses depósitos de energia, bem como a capacidade contrátil. No entanto, o prolongamento da isquemia por interrupção de fluxo por 20 minutos resulta em uma queda maior no ATP, de modo que a reperfusão tem, consideravelmente, menos efeito, havendo apenas uma restauração limitada dos níveis de ATP e fosfato de creatina ou da atividade contrátil.

Hipertrofia do Músculo Cardíaco

Um exercício como uma corrida de resistência (p. ex., maratona) pode aumentar o tamanho do coração devido a uma hipertrofia das células musculares cardíacas. Concomitantemente com este “coração de atleta” aumentado, o desempenho cardíaco é melhorado, o que é avaliado pelo aumento do volume sistólico, do consumo de oxigênio e do relaxamento preservado. Assim, o coração do atleta representa um exemplo de “hipertrofia fisiológica” com efeitos contráteis benéficos.

Em contraste, se for exposto à sobrecarga crônica de pressão, o coração pode ser submetido tanto à hipertrofia ventricular esquerda concêntrica quanto à hipertrofia ventricular esquerda dilatada, o que provoca deterioração da função. Os detalhes sobre as diferenças morfológicas, funcionais e mecanicistas entre estes vários tipos de hipertrofia podem ser encontrados em outra parte deste livro (Cap. 18).

A hipertrofia concêntrica é caracterizada por um espessamento da parede ventricular esquerda e constitui uma hipertrofia compensatória para a carga aumentada. A hipertrofia dilatada é caracterizada por um aumento do volume ventricular (volume diastólico final). Foi demonstrado que tanto a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica/compensatória quanto a hipertrofia do ventrículo esquerdo dilatado exibem diminuição da resposta contrátil à estimulação β -adrenérgica, o que limita a reserva contrátil. Na hipertrofia ventricular esquerda dilatada, a função contrátil normal, juntamente com a resposta de Frank-Starling, pode estar prejudicada.

Os mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao desenvolvimento de hipertrofia cardíaca não estão claros, apesar de ter sido observada uma elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular.

A ligação, ou as ligações, entre hipertrofia cardíaca, desempenho cardíaco diminuído e resposta β -adrenérgica prejudicada durante a sobrecarga crônica de pressão não está clara. A diminuição do desempenho cardíaco tem sido atribuída à desregulação do controle da $[Ca^{++}]$ intracelular. As alterações no nível, na atividade e na fosforilação de uma grande variedade de proteínas, incluindo os canais de cálcio do tipo L, a fosfolambano, a SERCA e o RYR, têm sido implicadas na desregulação do Ca^{++} e associadas a um coração deficiente (hipertrofia patológica).

Um microRNA (miR-222) mostrou ser importante para o crescimento cardíaco em resposta ao exercício. Ele também parece inibir a remodelação desajustada do coração após a isquemia/lesão de reperfusão.



Ao nível celular

A elevação discreta da $[Ca^{++}]$ intracelular (como resultado de um aumento da atividade contrátil, por exemplo) parece ter a capacidade de ativar a proteína fosfatase dependente de Ca^{++} /calmodulina (calcineurina) que, por sua vez, pode desfosforilar o fator de transcrição fator nuclear de células T ativadas (NFAT), facilitando, assim, a translocação do NFAT para o núcleo e, finalmente, promovendo a síntese de proteínas e, assim, a hipertrofia (Fig. 13.7). A ativação da proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina também tem sido implicada na ativação do fator de transcrição fator estimulador de miócitos 2 (MEF2) promovendo a dissociação (exportação nuclear) de um inibidor de MEF2 (ou seja, a histona desacetilase [HDAC]).

A resposta β -adrenérgica prejudicada do músculo cardíaco após a sobrecarga crônica de pressão envolve, pelo menos em parte, uma diminuição nos receptores β -adrenérgicos por causa de sua internalização. Tanto a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) quanto o receptor β -adrenérgico quinase 1 têm sido implicados na internalização dos receptores β -adrenérgicos.



Ao nível celular

Pressão arterial elevada, defeitos nas válvulas cardíacas, e paredes ventriculares enfraquecidas como consequência de enfarte do miocárdio podem levar à insuficiência cardíaca, uma das principais causas de morte. A insuficiência cardíaca pode ser vista com o espessamento das paredes do ventrículo ou com dilatação (i. e., aumento de volume) dos ventrículos.

Os resultados dos estudos sugerem que a cardiomiopatia dilatada pode ser prevenida em um modelo animal por regulação negativa da fosfolambano. Acredita-se que o mecanismo subjacente a este efeito preventivo da regulação

negativa da fosfolambano envolve um aumento na atividade de captação do Ca^{++} no RS porque a fosfolambano inibe a SERCA. O aumento da atividade da SERCA iria facilitar o relaxamento do coração como resultado da rápida captação de Ca^{++} pelo RS. Além disso, a força de contração é aumentada porque mais Ca^{++} está disponível para a liberação. O aumento na captação de Ca^{++} pelo RS também pode diminuir a ativação das fosfatases dependentes de Ca^{++} que foram envolvidas no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca.

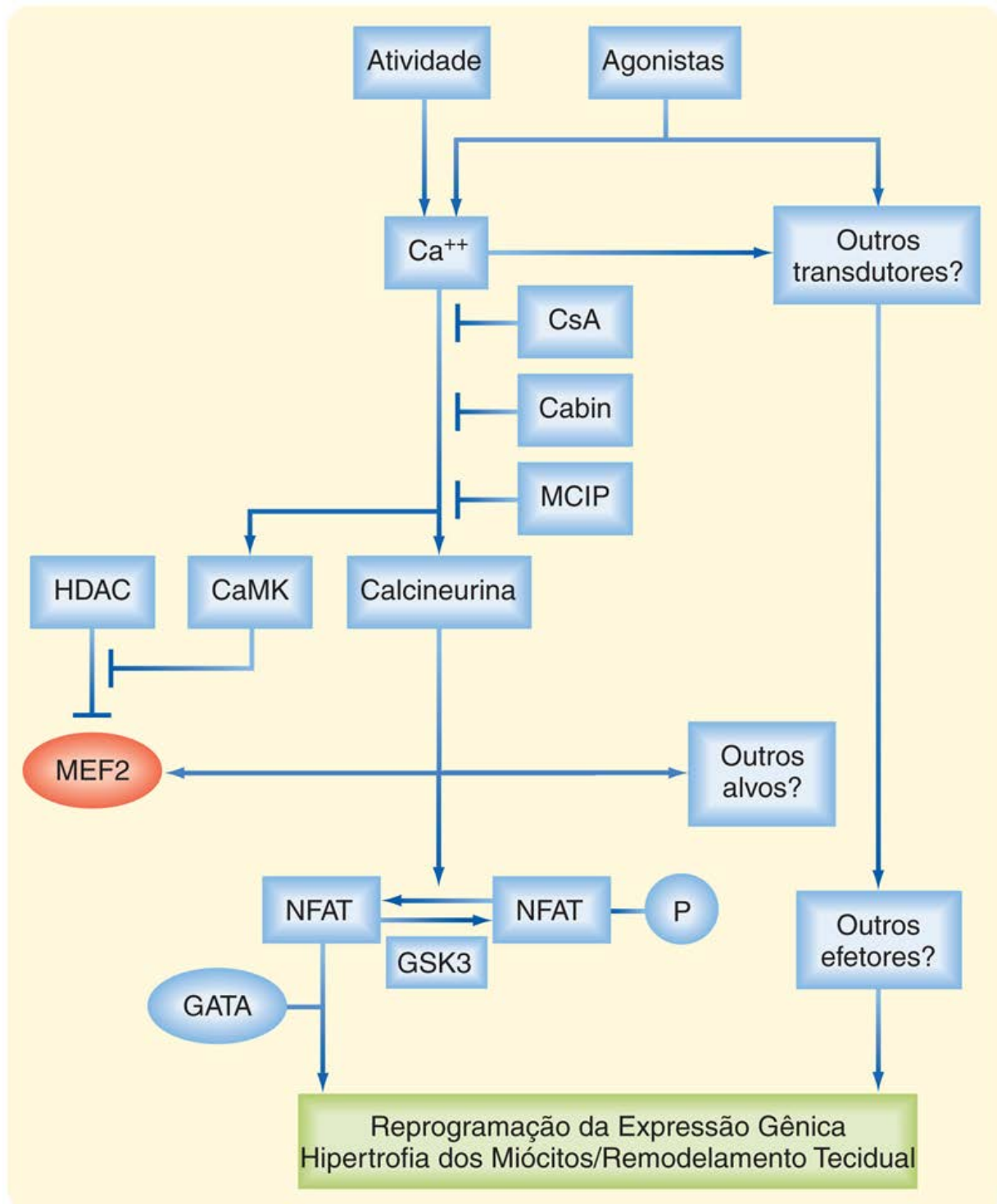


FIG. 13.7 A ativação da calcineurina dependente de cálcio e da proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina tem sido implicada no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e envolve a ativação dos seguintes fatores de transcrição: fator nuclear de células T ativadas (NFAT), fator de transcrição que se liga à sequência de DNA GATA (GATA), e fator estimulador de miócitos 2 (MEF2). Cabin, proteína de ligação à calcineurina/inibidor; CaMK, proteína quinase dependente de Ca^{++} /calmodulina; CsA, ciclosporina; GSK3, glicogênio sintase quinase 3; HDAC, histona desacetilase; MCIP, proteína moduladora da interação com a calcineurina. (Redesenhado de Olson EN, Williams RS. Calcineurin signaling and muscle remodeling. Cell. 2000;101:689-692.)

Há evidências de que a hipertrofia cardíaca pode não estar associada a algumas deficiências funcionais. As constrições intermitentes da aorta, por exemplo, resultam em uma diminuição da sinalização β -adrenérgica, diminuição da densidade

capilar e níveis diminuídos de SERCA2 sem evidências de hipertrofia. A ativação da PI3K parece estar envolvida nesta resposta.

Pontos-Chave

1. O músculo cardíaco é um músculo estriado involuntário. As células do músculo cardíaco são relativamente pequenas ($10\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$) e formam um sincício elétrico com ligações íntimas elétricas e mecânicas entre as células musculares cardíacas adjacentes. Os potenciais de ação são iniciados no nó sinoatrial e se espalham rapidamente por todo o coração para permitir a contração sincronizada, uma característica importante para a ação de bombeamento do coração.
2. A contração do músculo cardíaco envolve a interação dependente de Ca^{++} dos filamentos de actina e miosina, como no músculo esquelético. No entanto, ao contrário do músculo esquelético, o músculo cardíaco requer um influxo de Ca^{++} extracelular. Especificamente, o influxo de Ca^{++} durante um potencial de ação desencadeia a liberação de Ca^{++} a partir do RS, que, em seguida, promove a interação actina-miosina e a contração.
3. O relaxamento do músculo cardíaco envolve a reabsorção de Ca^{++} pelo RS e da expulsão de Ca^{++} a partir da célula através do antiportador $3\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{++}$ e da bomba de Ca^{++} do sarcolema. A bomba de Ca^{++} do RS está associada a várias proteínas, incluindo alguns inibidores e ativadores micropeptídicos endógenos.
4. A força de contração do músculo cardíaco é aumentada pelo estiramento (lei de Frank-Starling do coração) e pela estimulação simpática. O músculo esquelético, por outro lado, aumenta a força por meio do recrutamento de mais fibras musculares ou por tétano.
5. A hipertrofia do coração pode ocorrer em resposta ao exercício, à sobrecarga crônica de pressão, ou por mutações genéticas. A hipertrofia cardíaca resultante do exercício é geralmente benéfica, havendo melhoria do desempenho cardíaco, aumento do consumo de oxigênio e relaxamento muscular cardíaco normal. A sobrecarga crônica de pressão, por outro lado, pode resultar em hipertrofia cardíaca, que inicialmente é associada a uma diminuição na resposta β -adrenérgica, mas pode progredir para a hipertrofia cardíaca dilatada, caracterizada por diminuição da capacidade contrátil. As mutações genéticas que resultam em hipertrofia cardíaca incluem a cardiomiopatia hipertrófica familiar, em que uma mutação em uma única proteína intracelular pode alterar a função contrátil e promover uma resposta hipertrófica. Os pesquisadores identificaram um microRNA que parece contribuir para a hipertrofia do coração induzida pelo exercício e para inibir a remodelação desajustada após a lesão de isquemia/reperfusão.

Leituras Adicionais

- Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*. 2015;160:595–606.
- Endoh M. Cardiac Ca^{2+} signaling and Ca^{2+} sensitizers. *Circ J*. 2008;72:1915–1925.
- Haghighi K, Bidwell P, Kranias EG. Phospholamban interactome in cardiac contractility and survival: a new vision of an old friend. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;77:160–167.
- Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23:165–171.
- Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, et al. Cardiac thin filament regulation and the Frank–Starling mechanism. *J Physiol Sci*. 2014;64:221–232.
- Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(1):46–52.
- Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*. 2015;6:20773–20784.
- Williams GS, Boyman L, Lederer WJ. Mitochondrial calcium and the regulation of metabolism in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:35–45.

Músculo Liso

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno deverá ser capaz de:

1. Descrever a organização do músculo liso em vários tecidos, e como ele atende às demandas de cada tecido/órgão.
2. Discutir os mecanismos que promovem a contração e o relaxamento do músculo liso nos vasos sanguíneos e em vários órgãos.
3. Descrever o mecanismo autorregulatório pelo qual uma artéria pode manter um fluxo sanguíneo relativamente constante para um tecido frente às diferentes pressões de perfusão.
4. Descrever a base e a utilidade de uma transição da contração fásica para a contração tônica.
5. Discutir as curvas de comprimento-tensão e de força-velocidade para o músculo liso e a base molecular para cada uma dessas curvas.

Se o aluno já tiver completado os [Capítulos 12 e 13](#) sobre músculo esquelético e músculo cardíaco, deverá ser capaz de comparar todos os três tecidos em cada um dos objetivos do aprendizado listados.

As células musculares lisas, ou não estriadas, são o principal componente dos órgãos ocos, tais como o canal alimentar, as vias aéreas, a vasculatura e o trato urogenital. A contração do músculo liso serve para alterar as dimensões do órgão, o que pode resultar em propulsão do conteúdo neste órgão (como no peristaltismo do intestino) ou no aumento da resistência ao fluxo (como na vasoconstrição). O mecanismo básico observado na contração do músculo liso envolve uma interação da miosina com a actina (como no músculo estriado), embora existam algumas diferenças importantes. Especificamente, a contração do músculo liso é regulada pelo filamento grosso e requer uma alteração na miosina antes de poder interagir com a actina, enquanto a contração do músculo estriado é regulada pelo filamento fino e requer o movimento do complexo troponina-tropomiosina no filamento de actina antes da miosina se ligar à actina. O músculo liso pode se contrair em resposta a sinais elétricos ou hormonais, e exibe a capacidade de permanecer contraído por longos períodos de tempo com baixos níveis de consumo de energia, o que é importante para funções como a manutenção do tônus vascular e, portanto, da pressão arterial. A regulação da contração do músculo liso é complexa, envolvendo, por vezes, várias cascatas de sinalização intracelular. No presente capítulo, é feito um esforço para identificar os mecanismos envolvidos a essa diversa regulação da contração do músculo liso e, quando apropriado, é feita uma comparação desses mecanismos reguladores com os observados no músculo estriado. Também são discutidas as alterações na função/regulação do músculo liso que estão implicadas em várias condições patológicas.

Visão Geral do Músculo Liso

Tipos de Músculo Liso

O músculo liso foi dividido em dois grupos: unitário e multiunitário. No músculo liso unitário, as células estão acopladas eletricamente de tal modo que a estimulação elétrica de uma célula é seguida pela estimulação das células musculares lisas adjacentes. Isso resulta em uma onda de contração, como na peristalse. Além disso, esta onda de atividade elétrica, e por conseguinte a contração, no músculo liso unitário pode ser iniciada por uma célula marca-passo (i. e., uma célula de

músculo liso que exibe uma despolarização espontânea). Em contraste, as células do músculo liso multiunitário não estão eletricamente acopladas, de modo que a estimulação de uma célula não resulta necessariamente na ativação das células de músculo liso adjacentes. Exemplos de músculo liso multiunitário são o canal deferente do trato genital masculino e a íris do olho. O músculo liso, no entanto, é ainda mais diversificado, pois as classificações unitário e multiunitário representam apenas as extremidades de um espectro. Portanto, os termos unitário e multiunitário são uma simplificação; muitos músculos lisos são modulados por uma combinação de elementos neurais com pelo menos algum grau de acoplamento célula a célula e ativadores ou inibidores produzidos localmente que também promovem uma resposta um tanto coordenada dos músculos lisos.

Uma segunda consideração ao se discutir os tipos de músculo liso é sobre o padrão de atividade (Fig. 14.1). Em alguns órgãos, as células musculares contraem ritmicamente ou de forma intermitente, ao passo que em outros órgãos as células de músculo liso estão continuamente ativas e mantêm um nível de “tônus”. O músculo liso que exibe atividade rítmica ou intermitente é denominado músculo liso fásico e inclui a musculatura lisa das paredes dos tratos gastrointestinal (GI) e urogenital. O músculo liso fásico pertence à categoria unitária descrita anteriormente porque as células deste músculo liso contraem em resposta a potenciais de ação que se propagam de célula para célula. Por outro lado, o músculo liso que está continuamente ativo é chamado de músculo liso tônico. O músculo liso vascular, o músculo liso respiratório e alguns esfíncteres são continuamente ativos. A ativação parcial contínua do músculo liso tônico não está associada aos potenciais de ação, embora seja proporcional ao potencial de membrana. O músculo liso tônico corresponderia, assim, ao músculo liso multiunitário descrito anteriormente. As contrações fásica e tônica da musculatura lisa resultam de interações entre os filamentos de actina e miosina, embora, conforme discutido mais adiante neste capítulo, haja uma mudança na cinética de ciclagem das pontes cruzadas durante a contração tônica, de modo que o músculo liso pode manter a força a um baixo custo de energia.

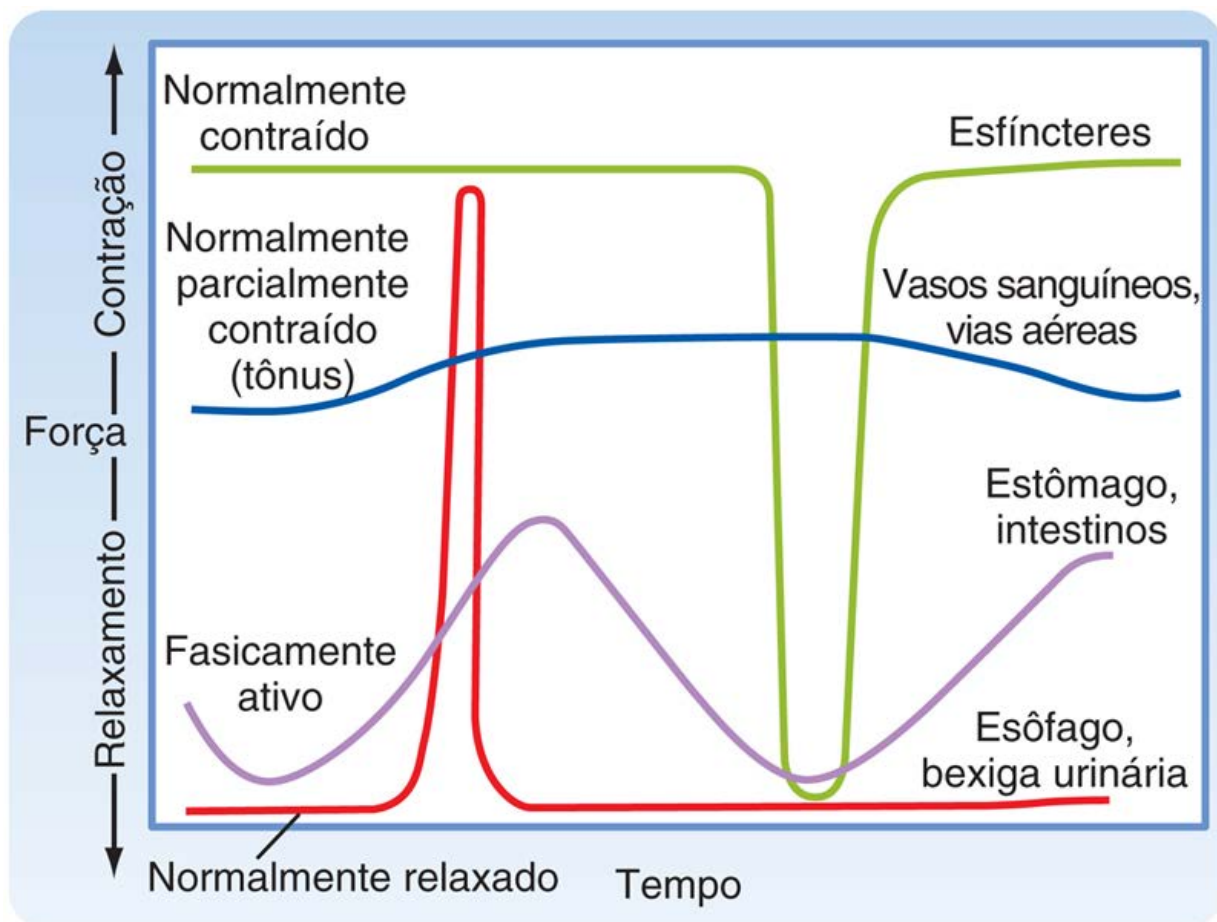


FIG. 14.1 Alguns padrões de atividade contrátil exibidos pelos músculos lisos. Os músculos lisos tônicos normalmente estão contraídos e geram uma força variável no estado estacionário. Exemplos são os esfíncteres, os vasos sanguíneos e as vias aéreas. Os músculos lisos fásicos geralmente apresentam contrações rítmicas (p. ex., peristaltismo no trato GI), mas podem se contrair intermitentemente durante atividades fisiológicas sob um controle voluntário (p. ex., anulação da urina da bexiga urinária, deglutição).

Estrutura das Células Musculares Lisas

As células musculares lisas formam, caracteristicamente, camadas em torno dos órgãos ocos (Fig. 14.2). Os vasos sanguíneos e as vias aéreas exibem uma estrutura tubular simples na qual as células do músculo liso estão em disposição circunferencial de modo que a contração reduz o diâmetro do tubo. Esta contração aumenta a resistência ao fluxo de sangue

ou de ar, mas tem pouco efeito sobre o comprimento do órgão. A organização da célula muscular lisa é mais complexa no trato GI. As camadas do músculo liso em ambas as orientações circunferenciais e longitudinais fornecem a ação mecânica para misturar o alimento e também propelir o conteúdo luminal da boca ao ânus. A coordenação entre essas camadas depende de um sistema complexo de nervos autônomos ligados por plexos. Estes plexos estão localizados entre as duas camadas musculares. O músculo liso nas paredes de estruturas saculares tais como a bexiga urinária ou o reto permite que o órgão aumente de tamanho com o acúmulo de urina ou de fezes. A disposição variada das células nas paredes destes órgãos contribui para a sua capacidade de reduzir o volume interno para quase zero durante a micção ou defecação. Dependendo da sua função e das cargas mecânicas, as células musculares lisas nos órgãos ocos ocorrem em um espectro de formas.

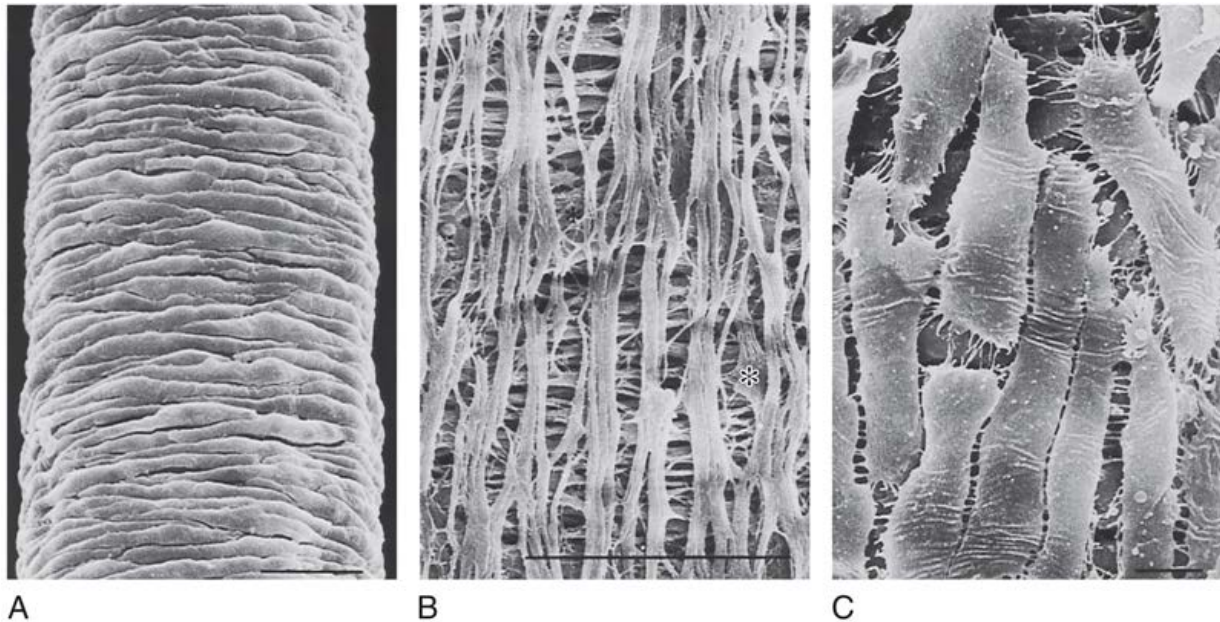


FIG. 14.2 Micrografia eletrônica de varredura do músculo liso. A, Arteríola muscular com células musculares lisas fusiformes em uma orientação circular (barra, 20 μ m). B, Imagens sobrepostas de camadas circulares (abaixo) e longitudinais (acima) de músculo liso intestinal entre componentes neurais do plexo mientérico (asterisco) (barra, 50 μ m). C, Células de músculo liso retangular com projeções finas para células adjacentes em um pequeno ducto testicular (barra, 5 μ m). (De Motta PM [ed]. *Ultrastructure of Smooth Muscle*. Norwell, MA: Kluwer Academic; 1990.)

Em todos os órgãos ocos, o músculo liso é separado do conteúdo do órgão por outros elementos celulares, que podem ser tão simples como o endotélio vascular ou tão complexos quanto a mucosa do trato digestivo. As paredes dos órgãos ocos também contêm grandes quantidades de tecido conjuntivo que suportam uma parte crescente da tensão da parede à medida que aumenta o volume do órgão.

As seções a seguir descrevem os componentes estruturais que permitem ao músculo liso ajustar ou alterar o volume dos órgãos ocos. Esses componentes são as proteínas contráteis e reguladoras, os sistemas transmissores de força como o citoesqueleto, as ligações entre células e matriz extracelular, e os sistemas de membrana que transduzem sinais extracelulares para alterar a $[Ca^{++}]$ mioplasmática.

Contato Célula a Célula

Existe uma variedade de contatos especializados entre as células musculares lisas. Tais contatos permitem a ligação mecânica e a comunicação entre as células. Em contraste com as células musculares esqueléticas, que normalmente estão ligadas a um tendão em uma de suas extremidades, as células musculares lisas (e cardíacas) estão ligadas uma à outra. Como as células do músculo liso estão dispostas anatomicamente em série, elas não só devem estar mecanicamente ligadas, mas também devem ser ativadas simultaneamente e no mesmo grau. A ligação mecânica e funcional é crucial para a função muscular lisa. Se esta ligação não existisse, a contração em uma região iria apenas esticar outra região sem uma diminuição substancial no raio ou aumento da pressão. As conexões mecânicas são propiciadas pelas fixações a bainhas de tecido conjuntivo e por junções específicas entre as células musculares.

Vários tipos de junções são encontrados no músculo liso. A integração funcional das células é dada pelas junções comunicantes (Fig. 14.3A), as quais formam vias de baixa resistência entre as células (Cap. 2). Estas junções permitem, ainda, a comunicação química pela difusão de compostos de baixo peso molecular. Em certos tecidos, tais como a camada longitudinal externa do músculo liso no intestino, existe um grande número de tais junções. Os potenciais de ação são prontamente propagados de célula para célula através desses tecidos.

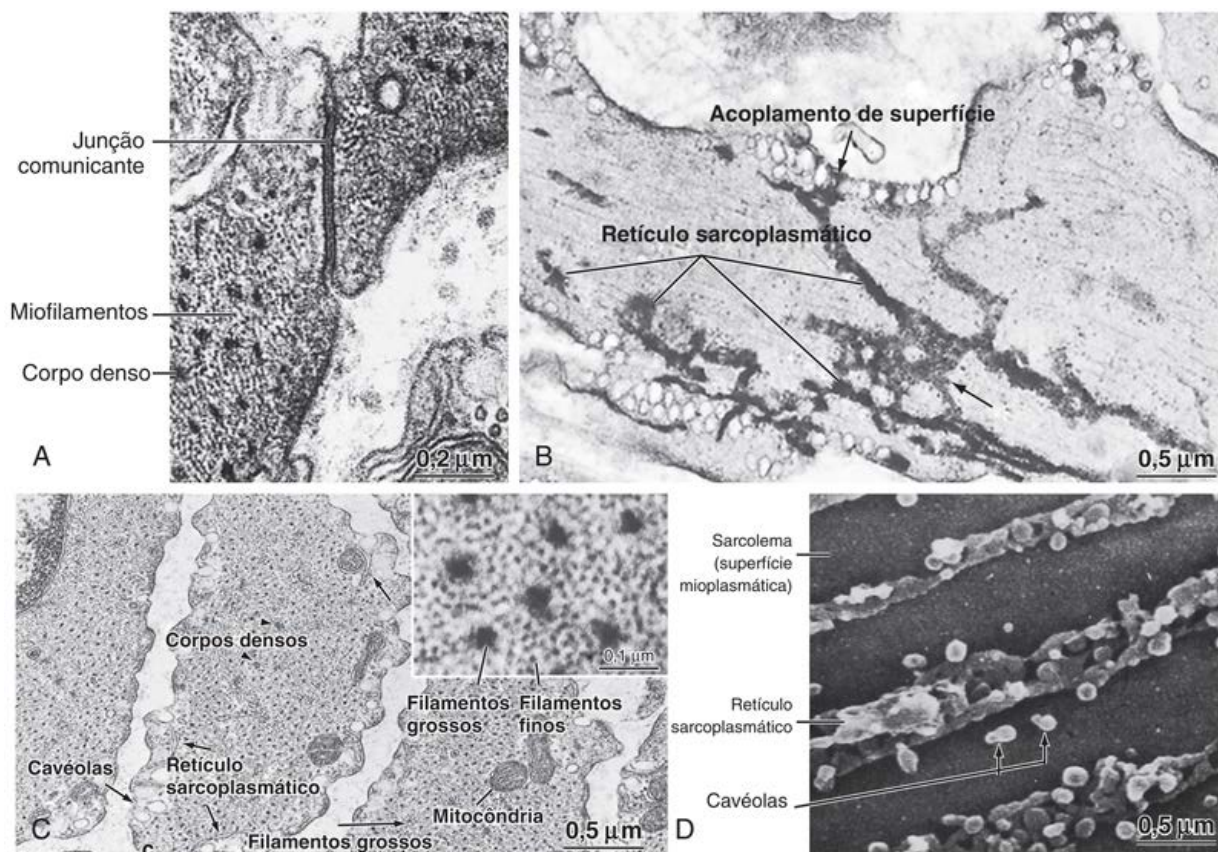


FIG. 14.3 Junções, membranas e miofilamentos no músculo liso. A, Micrografia eletrônica de transmissão da junção comunicante entre as células do músculo liso intestinal. B, Vista longitudinal de uma célula do músculo liso da artéria pulmonar. O retículo sarcoplasmático está corado com ferricianeto de ósmio e parece formar uma rede contínua em toda a célula constituída por túbulos, folhas fenestradas (setas longas), e acoplamentos de superfície na membrana celular (setas curtas). C, Secção transversal de um feixe de células de músculo liso venoso ilustrando o espaçamento regular dos filamentos grossos (linha longa) e o número relativamente grande de filamentos finos (actina) circundantes. Os corpos densos (cabeças de seta) são locais de fixação para os filamentos finos de actina e equivalentes às linhas Z dos músculos estriados. Elementos do retículo sarcoplasmático (linha curta) ocorrem na periferia dessas células. D, Micrografia eletrônica de varredura da superfície interna do sarcolema de uma célula de músculo liso intestinal. As linhas longitudinais da cavéola projetam-se para o mioplasma (esferas pequenas de cor clara), cercadas por elementos mais escuros do retículo sarcoplasmático tubular. As adesões de filamentos finos ao sarcolema entre as filas de elementos de membrana foram removidas durante a preparação do espécime. (A a D, De Motta PM [ed]. *Ultrastructure of Smooth Muscle*. Norwell, MA: Kluwer Academic; 1990. B e C, De Somlyo AP, Somlyo AV. *Smooth muscle structure and function*. In: Fozzard HA et al. [eds]. *The Heart and Cardiovascular System*. 2ª ed. New York: Raven Press; 1992.)

As junções aderentes (também chamadas de placas densas ou placas de fixação) proporcionam uma ligação mecânica entre as células do músculo liso. A junção aderente apresenta-se como regiões espessadas de membranas celulares opostas que são separadas por uma pequena folga (≈ 60 nm) contendo material granular denso. Os filamentos finos estendem-se para dentro da junção aderente e permitem que a força contrátil gerada em uma célula de músculo liso seja transmitida para as células de músculo liso adjacentes.

Células e Membranas

As células do músculo liso embrionário não se fundem, e cada célula diferenciada tem um único núcleo localizado centralmente. No entanto, as células musculares lisas são bastante grandes (tipicamente 40-600 μm de comprimento). Estas células têm de 2 a 10 μm de diâmetro na região do núcleo, e são mais afuniladas em direção às suas extremidades. As células em contração são bastante distorcidas, isto em razão da força exercida sobre elas pela aderência a outras células ou à matriz extracelular, e seus cortes transversais são frequentemente muito irregulares.

As células musculares lisas não possuem túbulos T, invaginações do sarcolema do músculo esquelético que fornecem ligações elétricas ao retículo sarcoplasmático (RS). No entanto, o sarcolema do músculo liso tem linhas longitudinais de pequenas invaginações em forma de saco chamadas de cavéolas (Fig. 14.3B-D). As cavéolas aumentam a relação superfície-volume das células e estão, muitas vezes, intimamente sobrepostas ao RS subjacente. Foi observada uma folga de aproximadamente 15 nm entre as cavéolas e o RS subjacente comparável ao intervalo entre os túbulos T e o terminal RS no músculo esquelético. Além disso, foram observados "traços de Ca^{++} " e uma variedade de proteínas de interação com o Ca^{++} próximo às cavéolas, levantando, assim, a possibilidade de que as cavéolas e o RS subjacente possam contribuir para a regulação do Ca^{++} intracelular no músculo liso. O canal de Ca^{++} do tipo L dependente da voltagem e o antiportador $3\text{Na}^{+}-1\text{Ca}^{++}$, por exemplo, estão associados às cavéolas. As proteínas caveolina e colesterol são fundamentais para a

formação das cavéolas, e foi lançada a hipótese de que as cavéolas refletem uma região especializada do sarcolema que também possa conter várias moléculas sinalizadoras além da sinalização de Ca^{++} mencionada anteriormente.

O músculo liso apresenta, ainda, uma rede de membrana intracelular do RS que serve como reservatório intracelular de Ca^{++} (Fig. 14.3B-D). O cálcio pode ser liberado do RS para o mioplasma quando neurotransmissores, hormônios ou fármacos estimulantes se ligam a receptores no sarcolema. É importante ressaltar que os canais de Ca^{++} intracelular no RS de músculo liso incluem o receptor de rianodina (RYP), que é similar ao encontrado no RS do músculo esquelético, e o canal de Ca^{++} regulado por inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). Geralmente, o RYP é ativado pelo aumento na concentração intracelular de Ca^{++} (i. e., liberação de Ca^{++} induzida por Ca^{++} em resposta a um influxo de Ca^{++} através do sarcolema). O canal de Ca^{++} regulado por IP3 é ativado por IP3, que é produzido quando um hormônio ou hormônios se ligam a vários receptores sarcolêmicos que mobilizam Ca^{++} . A $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular é reduzida por meio da ação da ATPase de Ca^{++} do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA) e da extrusão de Ca^{++} a partir da célula através de um antiportador $3\text{Na}^{+}-1\text{Ca}^{++}$ e de uma ATPase de Ca^{++} sarcolêmica. A quantidade de RS nas células do músculo liso varia de 2% a 6% do volume celular e se aproxima da do músculo esquelético. Sinais químicos como IP3 ou um aumento localizado na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular (p. ex., dentro do espaço entre as cavéolas e o RS) conectam funcionalmente o sarcolema e o RS.

As células musculares lisas contêm um retículo endoplasmático rugoso proeminente e um aparelho de Golgi, ambos localizados centralmente em cada extremidade do núcleo. Estas estruturas têm funções significativas de síntese e de secreção de proteínas. As mitocôndrias dispersas são suficientes para a fosforilação oxidativa gerar o aumento do trifosfato de adenosina (ATP) consumido durante a contração.

Aparelho Contrátil

Os filamentos grossos e finos das células do músculo liso são cerca de 10 mil vezes mais compridos do que o seu diâmetro e se encontram firmemente comprimidos. Portanto, a probabilidade de observar um filamento intacto na microscopia eletrônica é extremamente baixa. Em contraste com o músculo esquelético, que apresenta estrias devido a um alinhamento transversal de filamentos grossos e finos, os filamentos contráteis no músculo liso não estão em alinhamento transversal uniforme, e, assim, o músculo liso não tem estrias. A falta de estrias no músculo liso não implica uma falta de ordem. Os filamentos grossos e finos estão organizados em unidades contráteis que são análogas aos sarcômeros.

Semelhantemente ao músculo esquelético, os filamentos finos do músculo liso são compostos por actina e tropomiosina. No entanto, o conteúdo celular de actina e tropomiosina no músculo liso é aproximadamente o dobro do existente no músculo estriado. O músculo liso não tem troponina e nebulina, mas contém duas proteínas que não se encontram no músculo estriado: a caldesmona e a calponina. Os papéis precisos destas proteínas são desconhecidos, mas elas não parecem ser fundamentais para o ciclo de pontes cruzadas. Foi sugerido que tanto a calponina quanto a caldesmona podem regular a contratilidade do músculo liso (em parte por meio da inibição da atividade de actomiosina ATPase). A maior parte do mioplasma é preenchido com filamentos finos que estão grosseiramente alinhados ao longo do eixo longo da célula. O conteúdo de miosina do músculo liso é apenas um quarto do existente no músculo estriado. Pequenos grupos de três a cinco filamentos grossos estão alinhados e rodeados por muitos filamentos finos. Estes grupos de filamentos grossos interdigitados com filamentos conectam-se a órgãos ou áreas densas (Fig. 14.4; Fig. 14.3A-B) e constituem o equivalente do sarcômero. O aparelho contrátil das células adjacentes está mecanicamente ligado pelas ligações membrana-áreas densas.

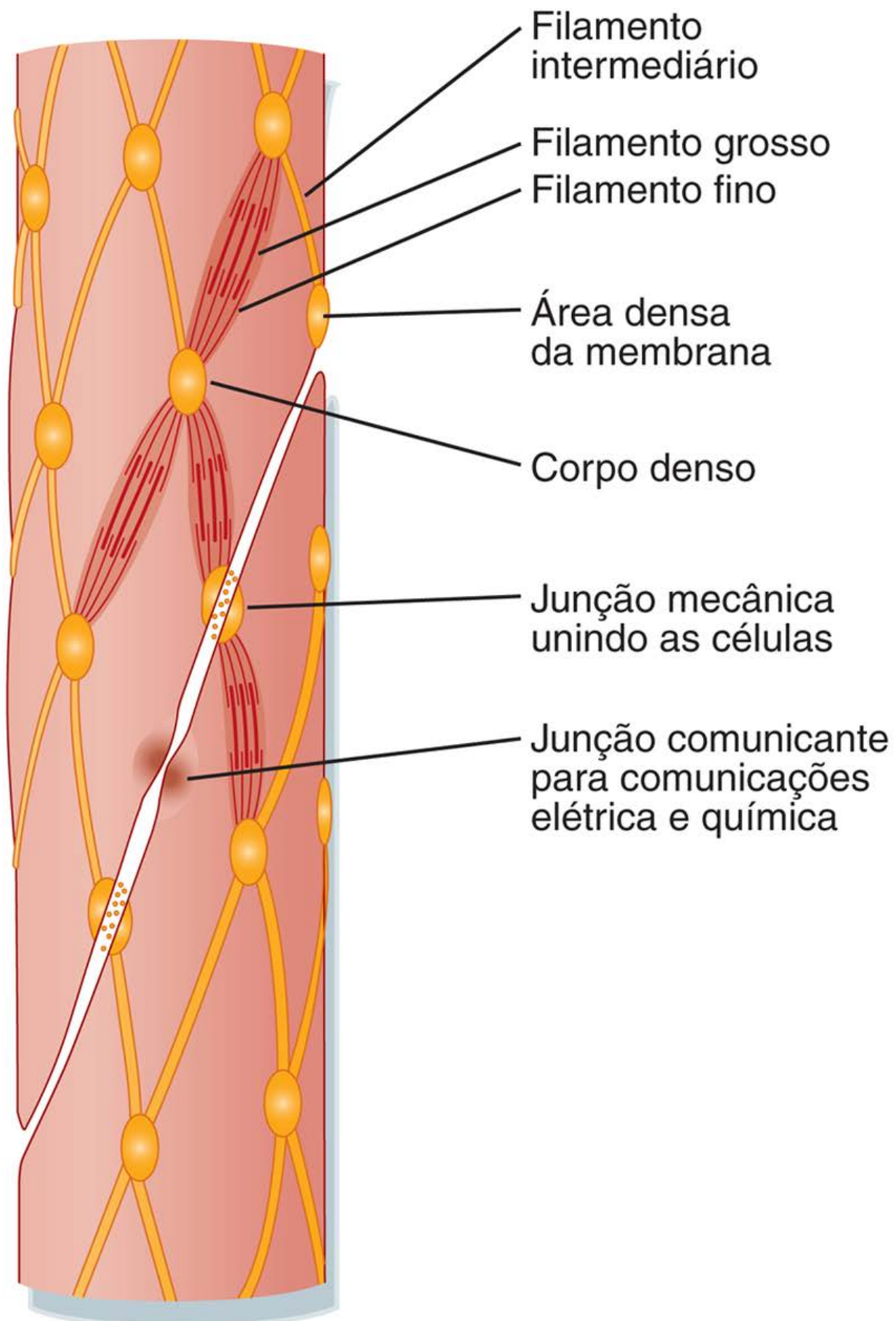


FIG. 14.4 Organização aparente de contatos de célula para célula, citoesqueleto e miofilamentos em células de músculo liso. Pequenos elementos contráteis funcionalmente equivalentes a um sarcômero constituem a base das similaridades na mecânica entre músculos liso e esquelético. Ligações que consistem em junções especializadas ou em material fibrilar intersticial acoplam funcionalmente o aparelho contrátil de células adjacentes. Os corpos densos, o equivalente funcional de linhas Z no músculo estriado, são interligados por filamentos intermediários. Os filamentos miofílicos são orientados em grande parte em paralelo com o eixo longitudinal da célula, embora tenha sido observada uma orientação oblíqua em algumas artérias.

Citoesqueleto

Nas células de músculo liso, o citoesqueleto serve como um ponto de fixação para os filamentos finos e para permitir a transmissão de força para as extremidades da célula. Em contraste com o músculo esquelético, o aparelho contrátil no músculo liso não é organizado em miofibrilas, e as linhas Z não estão presentes. Os equivalentes funcionais das linhas Z nas células musculares lisas são os corpos densos elipsoides no mioplasma e as áreas densas que formam bandas ao longo do sarcolema (Figs. 14.3A-B e 14.4). Estas estruturas servem como pontos de ligação para os filamentos finos e contêm α -actinina, uma proteína também encontrada nas linhas Z do músculo estriado. Os filamentos intermediários, com diâmetros entre os dos filamentos finos (7 nm) e filamentos grossos (15 nm), são proeminentes no músculo liso. Esses filamentos ligam os corpos densos e as áreas densas em uma rede de citoesqueleto. Os filamentos intermediários consistem em polímeros proteicos de desmina ou vimentina.

Controle da Atividade do Músculo Liso

A atividade contrátil do músculo liso pode ser controlada por vários fatores, tais como hormônios, nervos autônomos, atividade marca-passo e uma variedade de fármacos. Assim como os músculos esquelético ou cardíaco, a contração do músculo liso é dependente do Ca^{++} , e os agentes que acabamos de enumerar induzem a contração do músculo liso aumentando o Ca^{++} intracelular. No entanto, em contraste com o músculo esquelético ou cardíaco, os potenciais de ação no músculo liso são altamente variáveis e nem sempre são necessários para iniciar a contração muscular. Além disso, muitos agentes podem aumentar a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e, portanto, contrair o músculo liso sem alterar o potencial de membrana. A Figura 14.5 mostra vários tipos de potenciais de ação no músculo liso e as correspondentes mudanças de força. Um potencial de ação no músculo liso pode estar associado a uma resposta lenta de contração muscular, e as forças de contração podem se somar durante períodos de potenciais de ação repetitivos (i. e., semelhantes à tetania no músculo esquelético). Tal padrão de atividade é característico de um músculo liso unitário em muitas vísceras.

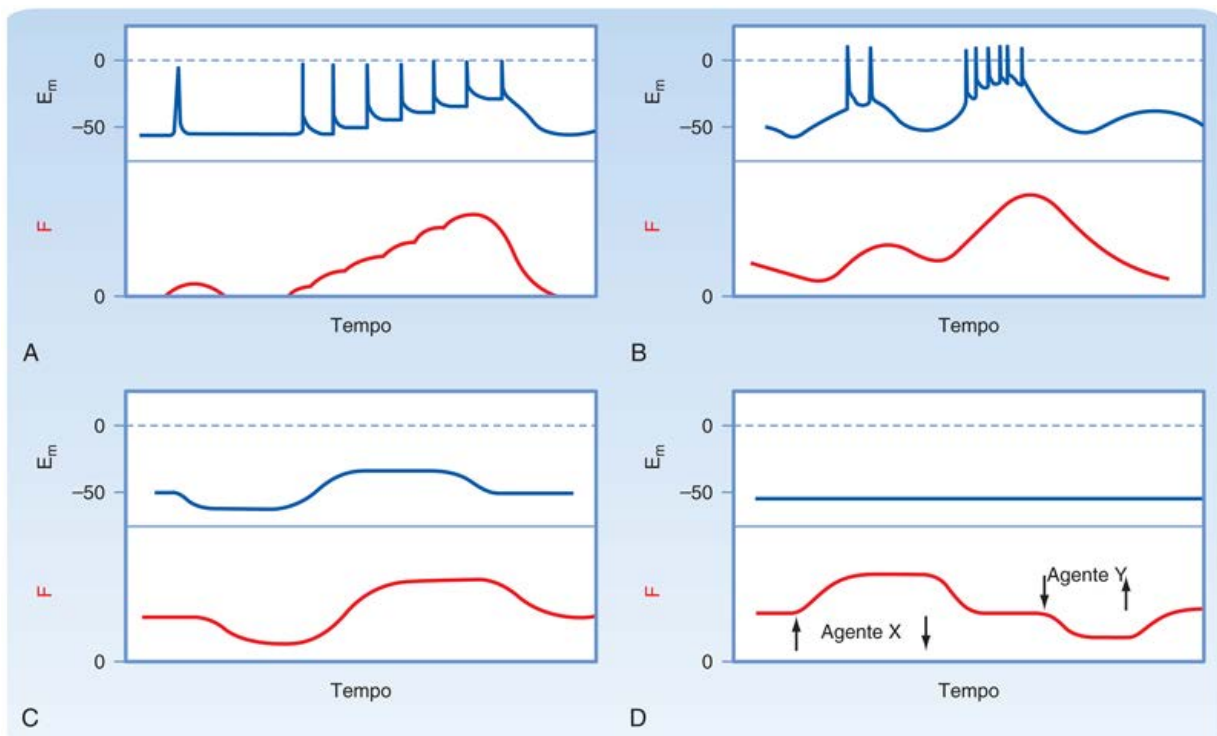


FIG. 14.5 Relações entre potencial de membrana (E_m) e geração de força (F) em diferentes tipos de músculo liso. A, Os potenciais de ação podem ser gerados e levar a uma contração ou a uma soma maior de respostas mecânicas. Os potenciais de ação são característicos dos músculos lisos unitários (muitas vísceras). As junções comunicantes permitem a propagação de potenciais de ação por todo o tecido. B, Atividade rítmica produzida por ondas lentas que desencadeiam potenciais de ação. As contrações estão geralmente associadas a uma explosão de potenciais de ação. As oscilações lentas no potencial de membrana geralmente refletem a atividade das bombas eletrogênicas na membrana da célula. C, A atividade contrátil tônica pode estar relacionada ao valor do potencial de membrana na ausência de potenciais de ação. As alterações graduadas no E_m são comuns em músculos lisos multiunitários (p. ex., vascular), nos quais os potenciais de ação não são gerados e propagados de célula para célula. D, Acoplamento farmacomecânico; alterações na força produzida pela adição ou remoção (setas) de fármacos ou hormônios que não têm efeito significativo no potencial de membrana.

As oscilações periódicas no potencial de membrana podem ocorrer como resultado de mudanças na atividade da ATPase de Na^+/K^+ no sarcolema. Tais oscilações podem desencadear vários potenciais de ação na célula. Alternativamente, a atividade contrátil do músculo liso pode não estar associada à geração de potenciais de ação ou mesmo a uma alteração no

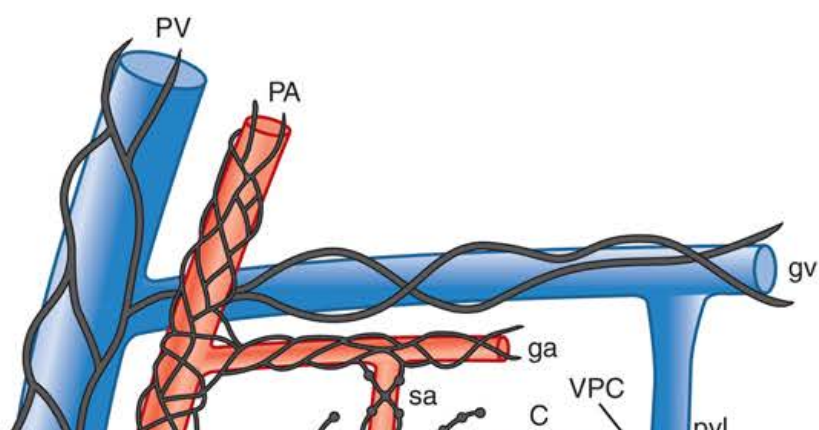
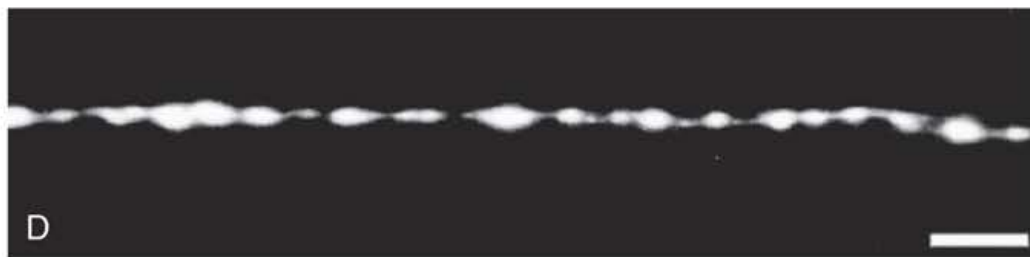
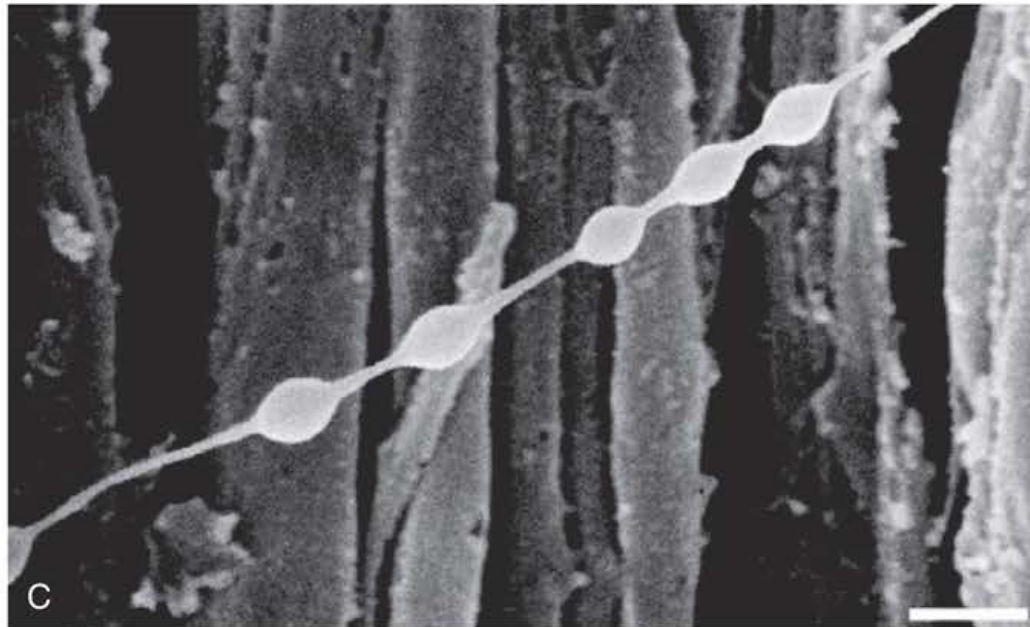
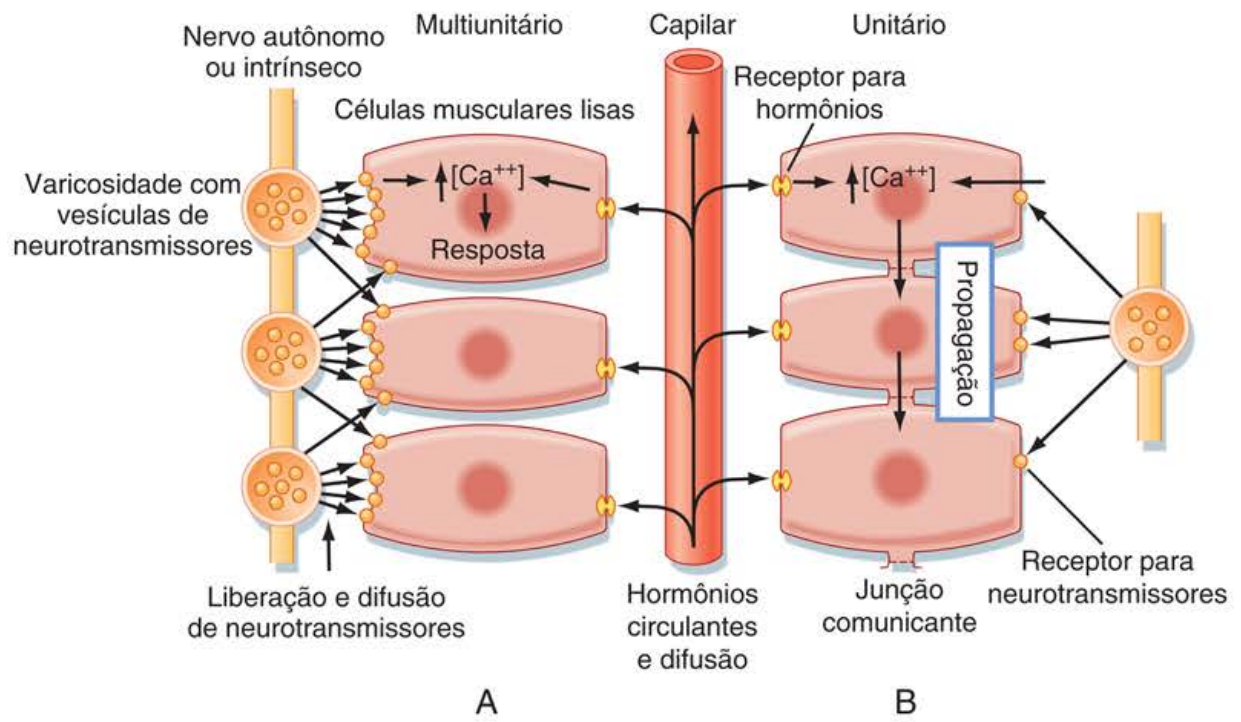
potencial de membrana. Em muitos músculos lisos, o potencial de membrana em repouso é suficientemente despolarizado (-60 a -40 mV) para que uma pequena diminuição do potencial de membrana possa inibir significativamente o influxo de Ca^{++} através de canais de Ca^{++} regulados por voltagem no sarcolema. Ao diminuir o influxo de Ca^{++} , a força desenvolvida pelo músculo liso diminui. Essa resposta graduada a pequenas alterações no potencial de membrana em repouso é comum nos músculos lisos multiunitários que mantêm uma tensão constante (p. ex., músculo liso vascular).

A contração do músculo liso em resposta a um agente que não produz uma mudança no potencial da membrana é denominada acoplamento farmacomecânico e reflete a capacidade do agente de aumentar o nível do segundo mensageiro intracelular IP3. Outros agentes levam a uma diminuição da tensão, e também sem uma alteração no potencial de membrana. Estes agentes normalmente aumentam os níveis dos segundos mensageiros monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) ou monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Os mecanismos moleculares pelos quais IP3, GMPc, AMPc e Ca^{++} alteram a força contrátil do músculo liso são apresentados posteriormente.

A fosforilação de uma cadeia leve de miosina é necessária para a interação da miosina com a actina; e, embora a fosforilação dependente de Ca^{++} desempenhe um papel-chave neste processo, o nível de fosforilação da miosina (e, portanto, o grau de contração) é dependente das atividades relativas tanto da quinase de cadeia leve de miosina (CCLM, que promove a fosforilação) quanto da fosfatase de miosina (MP, que promove a desfosforilação). Vários agonistas/hormônios aumentam o nível de fosforilação da miosina pela ativação simultânea da CCLM por meio do aumento intracelular de Ca^{++} e da inibição da MP através de uma cascata de sinalização que envolve a proteína G monomérica RhoA e sua efetora Rho quinase (ROK). Além disso, a hiperatividade desta cascata de sinalização RhoA/ROK foi implicada em várias condições patológicas tais como hipertensão e vasoespasmo (discutido mais adiante).

Inervação do Músculo Liso

A regulação neural da contração do músculo liso depende do tipo de inervação e dos neurotransmissores liberados, da proximidade dos nervos às células musculares, e do tipo e distribuição dos receptores dos neurotransmissores nas membranas das células musculares (Fig. 14.6). Em geral, o músculo liso é innervado pelo sistema nervoso autônomo. O músculo liso nas artérias é innervado principalmente por fibras simpáticas, enquanto que o músculo liso em outros tecidos pode ter inervação simpática e parassimpática. No trato GI, o músculo liso é innervado pelos plexos nervosos que compõem o sistema nervoso entérico. As células musculares lisas de alguns tecidos (p. ex., útero) não possuem inervação.



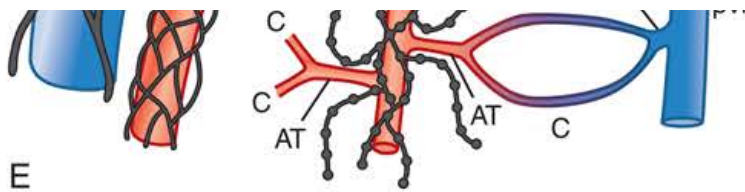


FIG. 14.6 Sistemas de controle do músculo liso. Tanto no músculo liso multiunitário (A) como no músculo liso unitário (B), os transmissores neurais ou hormonais liberados ou gerados localmente ou as moléculas de sinalização podem induzir a contração ou o relaxamento do músculo liso. A combinação de um neurotransmissor, hormônio ou fármaco com receptores específicos ativam a contração aumentando o Ca^{++} celular. A resposta das células depende da concentração de transmissores ou de hormônios na membrana celular e da natureza dos receptores presentes. As concentrações hormonais dependem da distância de difusão, da liberação, da reabsorção e do catabolismo. Consequentemente, as células que não possuem contatos neuromusculares próximos darão uma resposta limitada à atividade neural a menos que estejam acopladas eletricamente de modo que a despolarização seja transmitida de célula para célula. A, Os músculos lisos multiunitários assemelham-se aos músculos estriados, já que não há acoplamento elétrico e a regulação neural é importante. B, Os músculos lisos unitários são como o músculo cardíaco, e a atividade elétrica é propagada ao longo do tecido. A maioria dos músculos lisos provavelmente se encontra entre as duas extremidades do espectro unitário-multiunitário. C, Micrografia de varredura do nervo varicoso repousando sobre o intestino delgado de ratos. Barra de escala = 3 μm . D, Imagem fluorescente de catecolaminas em um único axônio adrenérgico no mesentério de um porco. Barra de escala = 10 μm . E, Representação da distribuição de nervos simpáticos (em preto) na vasculatura. Os nervos simpáticos estão associados a pequenas artérias (PA), grandes arteríolas (ga), pequenas veias (PV), grandes vênulas (gv), pequenas arteríolas (pa) e arteríolas terminais (AT). Os capilares (c), as vênulas pós-capilares (vpc) e as pequenas vênulas (pvl) parecem não possuir inervação simpática. (C, De Burnstock G: Autonomic neural control mechanisms. With special reference to the airways. In Kaliner MA, Barnes PJ (Eds.), *The Airways. Neural Control in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York (1988), pp. 1–22. D, De Chamley JH, Mark GE, Campbell GR, Burnstock G. (1972) Sympathetic ganglia in culture. *I. Neurons*. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 135, 287–314.)

As junções neuromusculares e a transmissão neuromuscular no músculo liso são funcionalmente comparáveis às do músculo esquelético, mas estruturalmente menos complexas. Os nervos autônomos que inervam o músculo liso apresentam uma série de áreas dilatadas, ou varicosidades, que são espaçadas por intervalos ao longo do axônio. Estas varicosidades contêm vesículas para o neurotransmissor (Fig. 14.6). A membrana pós-sináptica do músculo liso apresenta pouca especialização quando comparada com a do músculo esquelético (Cap. 6). A fenda sináptica tem tipicamente cerca de 80 a 120 nm de largura, mas pode ser tão estreita quanto 6 a 20 nm ou até mesmo superior a 120 nm. Nas sinapses onde se encontram grandes fendas sinápticas, a liberação de neurotransmissores pode afetar várias células do músculo liso. Há um grande número de neurotransmissores que afetam a atividade do músculo liso. Uma listagem parcial é fornecida na Tabela 14.1.

Tabela 14.1

Modulação da Atividade do Músculo Liso por Neurotransmissores, Hormônios e Fatores Locais

Agonista	Resposta	Receptor	Segundo Mensageiro
Norepinefrina e epinefrina da estimulação simpática	Contração ^a (predominante) Relaxamento ^b	α_1 -AR β_2 -AR	IP3 AMPc
Acetilcolina da estimulação parassimpática	Contração ^c (direta) Relaxamento ^c (indireta)	Receptor muscarínico na CML Receptor muscarínico na CE	
Angiotensina II	Contração ^d	Receptor AT-II	IP3
Vasopressina	Contração ^d	Receptor de vasopressina	IP3
Endotelina	Contração ^d	Receptor de endotelina	IP3
Adenosina	Relaxamento ^e	Receptor de adenosina	AMPc

AR, receptor adrenérgico; CE, célula endotelial; CML, célula do músculo liso; IP3, inositol 1,4,5-trifosfato.

^a O efeito predominante da estimulação simpática é a contração do músculo liso causada pela abundância de α_1 -AR em relação ao β_2 -AR no músculo liso.

^b A ativação de β_2 -AR no músculo liso modula o grau de contração do músculo liso durante a estimulação simpática. Os agonistas terapêuticos β_2 -AR são importantes para o relaxamento da musculatura lisa brônquica durante ataques asmáticos.

^c Os músculos lisos vasculares são mal inervados pelo sistema parassimpático. Durante a estimulação vagal, no entanto, a acetilcolina (ACh) pode se tornar elevada na circulação coronária e resultar em relaxamento coronariano (mediado pela ligação de ACh às células endoteliais). Note que este efeito da ACh é indireto porque a ligação de ACh às células endoteliais resulta na liberação do relaxante de músculo liso, o óxido nítrico, a partir das células endoteliais. Nas regiões de circulação coronária com endotélio danificado, a ligação da ACh ao músculo liso coronário pode promover a contração (vasoespasmos; efeito direto).

^d Alguns hormônios podem elevar o IP3 no músculo liso e, assim, resultar em contração do músculo liso. Tais hormônios são a angiotensina II, a vasopressina e a endotelina, juntamente com os neurotransmissores norepinefrina e acetilcolina. No entanto, como acima referido, cada hormônio/transmissor liga-se a um tipo de receptor específico.

^e Durante os períodos de atividade muscular intensa, a adenosina pode ser liberada do músculo em funcionamento, ser difundida para a vasculatura vizinha e promover a vasodilatação. Logo, a adenosina está atuando como um fator local para aumentar o fluxo sanguíneo para uma região específica (i. e., músculo ativo).

Regulação da Contração

A contração do músculo liso requer a fosforilação de uma cadeia leve de miosina. Tipicamente, esta fosforilação ocorre em resposta a um aumento do Ca^{++} intracelular, seja após um potencial de ação ou na presença de um hormônio/agonista. Conforme ilustrado na [Figura 14.7](#), um aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular no músculo liso resulta na ligação de quatro íons de Ca^{++} à proteína calmodulina e, em seguida, o complexo Ca^{++} -calmodulina ativa a CCLM, que fosforila a cadeia leve reguladora da miosina. Esta fase de fosforilação é fundamental para a interação da miosina do músculo liso com a actina. Além deste passo de fosforilação no músculo liso, uma molécula de ATP também é necessária para energizar a ponte cruzada de miosina para desenvolver força.

Repouso (sem ciclo)

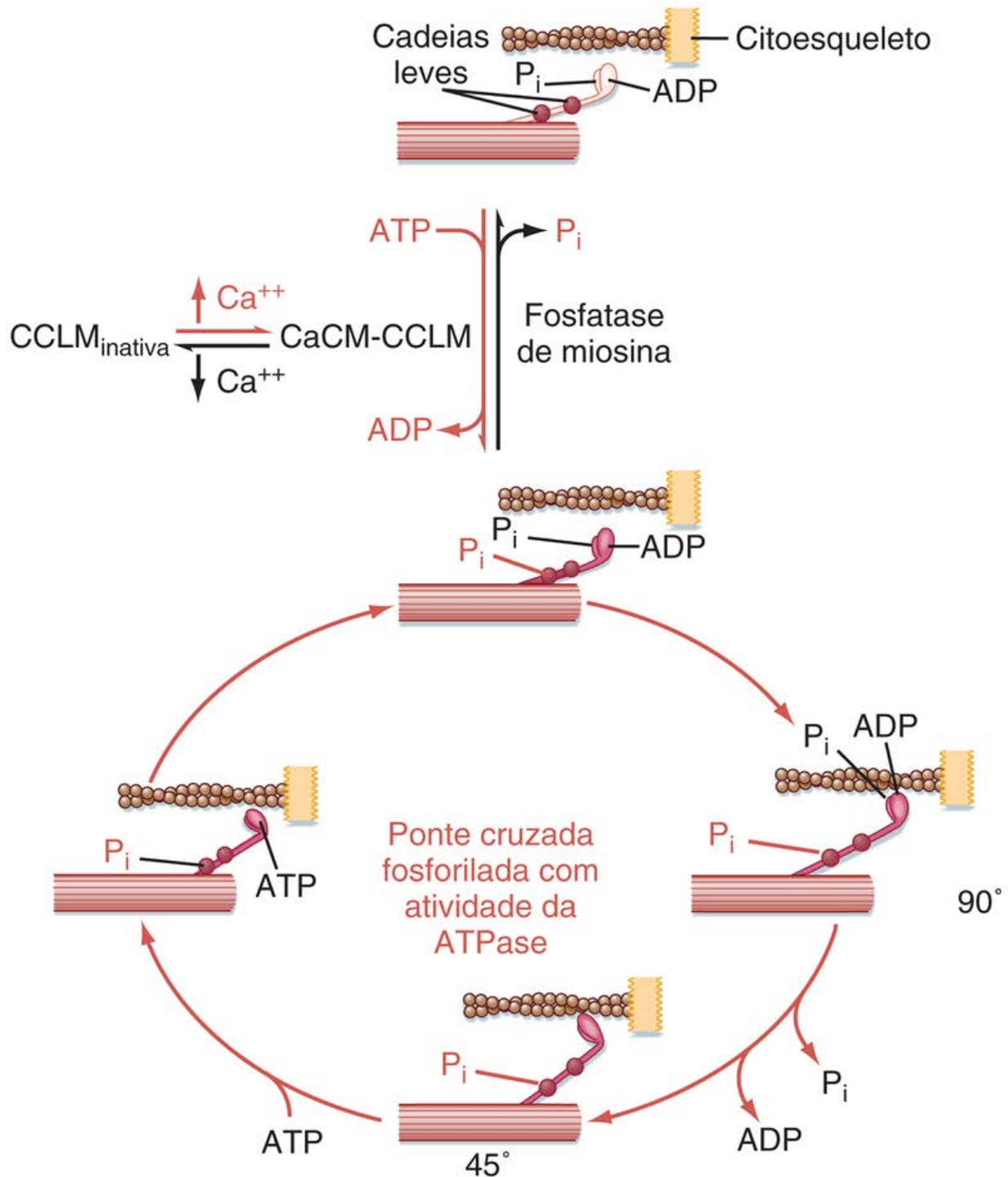


FIG. 14.7 Regulação das interações da miosina do músculo liso com a actina por fosforilação estimulada por Ca^{++} . No estado relaxado, as pontes cruzadas estão presentes como um complexo de alta energia de miosina-ADP- P_i na presença do ATP. A ligação à actina depende da fosforilação da ponte cruzada por uma quinase de cadeia leve de miosina (CCLM) dependente de Ca^{++} -calmodulina. As pontes cruzadas fosforiladas continuam atuando até serem desfosforiladas pela fosfatase de miosina (MP). Observe que a fosforilação das pontes cruzadas em um local específico de uma cadeia leve reguladora de miosina requer ATP além daquele utilizado em cada interação cíclica com a actina.



Na clínica

O sistema nervoso entérico controla muitos aspectos da função GI, incluindo a motilidade. Algumas crianças nascem sem nervos entéricos na porção distal do cólon. A ausência destes nervos é causada por mutações genéticas que interrompem os sinais necessários para que os nervos embrionários migrem para o cólon. Nestas crianças, a motilidade

normal do cólon não ocorre, o que resulta em constipação grave. Esta condição é chamada de doença de Hirschsprung, e pode ser corrigida cirurgicamente removendo a porção do cólon que não contém nervos entéricos.

A contração do músculo liso é, portanto, regulada pelos filamentos grossos, o que contrasta com a regulação por filamentos finos da contração do músculo estriado, onde a ligação do Ca^{++} à troponina expõe sítios de ligação de miosina no filamento fino de actina. A regulação pelo filamento grosso é atribuível à expressão de uma isoforma de miosina distinta no músculo liso.

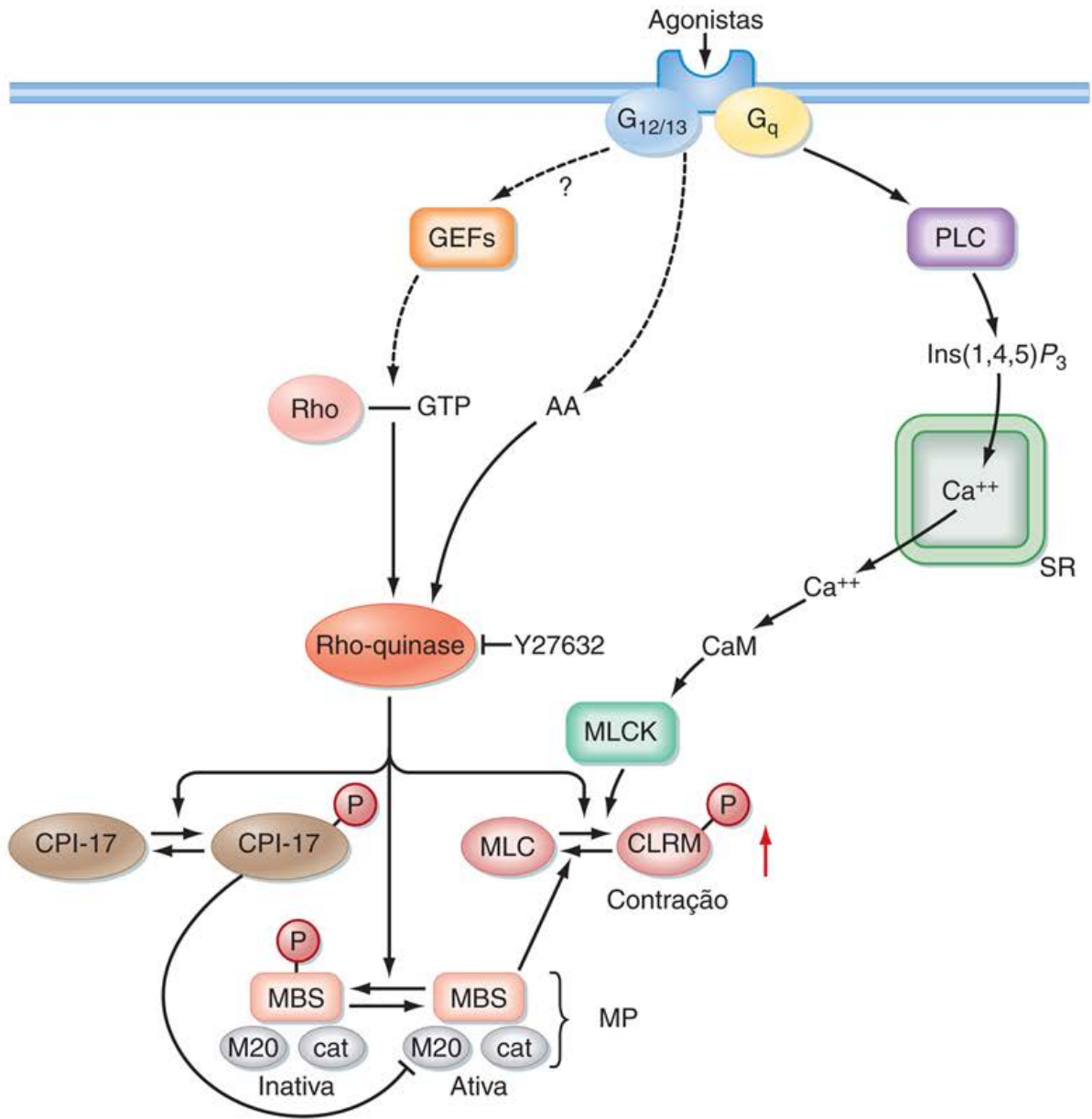
O ciclo de ponte cruzada de miosina no músculo liso é semelhante ao do músculo estriado, já que, depois da ligação ao filamento de actina, a ponte cruzada sofre uma ação de catraca na qual o filamento fino é puxado para o centro do filamento grosso, gerando, assim, a força. ADP e P_i são liberados da cabeça de miosina neste momento, permitindo, assim, que o ATP se ligue. O ATP diminui a afinidade da miosina para a actina, o que permite a liberação da miosina da actina. A energia do ATP recém-ligado é, então, utilizada para produzir uma alteração conformacional na cabeça da miosina (i. e., reenergização da cabeça), de modo que a ponte cruzada esteja pronta para outro ciclo de contração. O ciclo de pontes cruzadas continua enquanto a ponte cruzada de miosina permanecer fosforilada. Observe que, embora os quatro passos básicos do ciclo de ponte cruzada pareçam ser os mesmos para os músculos estriado e liso, a cinética deste processo é muito mais lenta no músculo liso.

O ciclo de pontes cruzadas prossegue com a hidrólise de uma molécula de ATP por ciclo até que a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática diminua. Com a diminuição da $[\text{Ca}^{++}]$, a CCLM torna-se inativa, e as pontes cruzadas são desfosforiladas pela MP (Fig. 14.7).

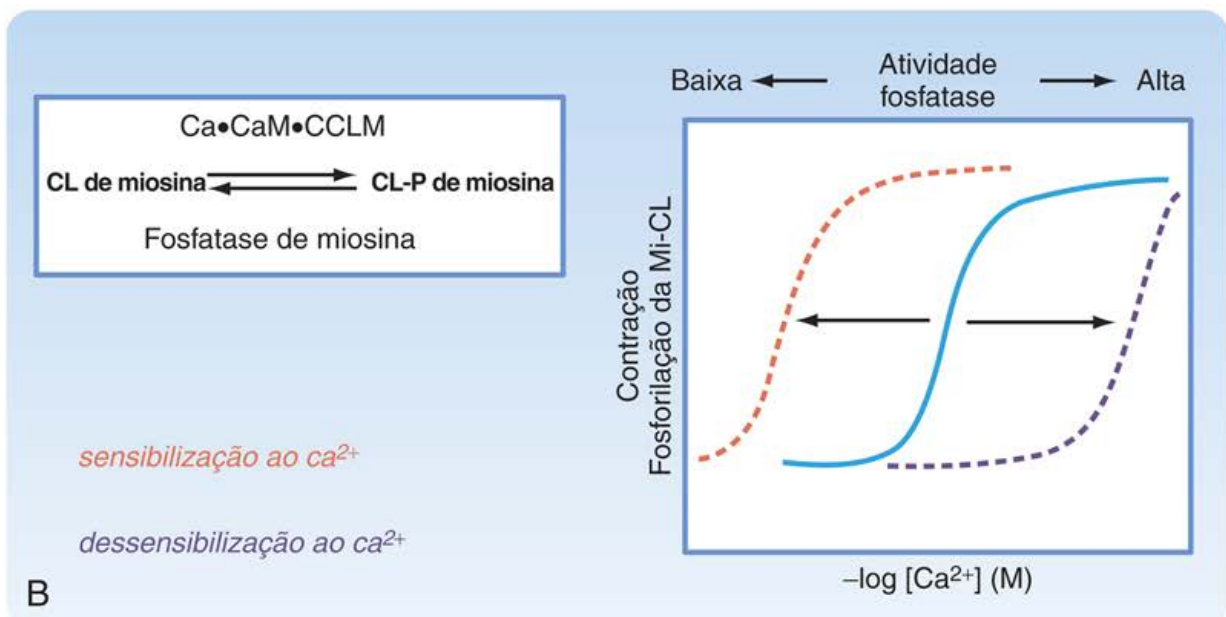
Como indicado na Figura 14.4, os filamentos finos no músculo liso estão ligados aos corpos densos, e os filamentos grossos de miosina parecem residir entre dois corpos densos e se sobrepõem a uma porção de filamentos finos de maneira semelhante à sobreposição de filamentos grossos e finos no sarcômero do músculo estriado. Acredita-se que um arranjo bipolar de moléculas de miosina dentro do filamento grosso permita que as pontes cruzadas de miosina puxem os filamentos de actina para o centro do filamento grosso, contraindo, assim, o músculo liso e, consequentemente, desenvolvendo a força.

Do ponto de vista estrutural, a miosina do músculo liso é semelhante à miosina do músculo estriado, uma vez que ambas contêm um par de cadeias pesadas e dois pares de cadeias leves. Apesar desta semelhança, elas são produtos de diferentes genes e, portanto, têm sequências de aminoácidos diferentes. Conforme observado, a miosina do músculo liso, ao contrário da miosina do músculo esquelético, é incapaz de interagir com o filamento fino de actina, a menos que a cadeia leve reguladora da miosina seja fosforilada. Além disso, o filamento fino no músculo liso não tem troponina, que desempenha um papel fundamental na regulação da contração no músculo estriado (Cap. 12).

Embora o Ca^{++} intracelular seja necessário para a contração do músculo liso, a sensibilidade da contração ao Ca^{++} é variável. Vários hormônios/agonistas, por exemplo, aumentam a força de contração a uma dada $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular submáxima, resultando, assim, em sensibilização ao Ca^{++} (Fig. 14.8). A sensibilização ao Ca^{++} é descrita como um deslocamento para a esquerda na dependência de Ca^{++} da contração do músculo liso (Fig. 14.8B) e pode ocorrer em resposta a uma diminuição na atividade da MP a uma determinada $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular. Do mesmo modo, um aumento na atividade da MP a um determinado nível de $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular promove um deslocamento para a direita na dependência de Ca^{++} da contração do músculo liso, o que resulta em dessensibilização ao Ca^{++} (Fig. 14.8B). Podem ocorrer mudanças recíprocas nas atividades da MP e da CCLM, como mostrado na Figura 14.8A, onde a estimulação da cascata de sinalização de ROK por um agonista pode simultaneamente inibir a MP e estimular a CCLM a uma certa concentração de $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, aumentando, assim, a sensibilidade da contração ao Ca^{++} (i. e., sensibilização ao Ca^{++}).



A



B

FIG. 14.8 Sinalização Rho quinase (ROK) no músculo liso. A, Uma variedade de agonistas de receptores acoplados a G simultaneamente estimula a produção de IP₃ e ativa a sinalização RhoA/ROK. O IP₃ (Ins [1, 4,

5IP₃) é produzido pela hidrólise mediada por fosfolipase C (PLC) de PIP₂. O IP₃ aumenta o Ca⁺⁺ intracelular abrindo os canais de Ca⁺⁺ dependentes de IP₃ no RS, resultando, assim, na ativação da CCLM e subsequente fosforilação da cadeia leve reguladora de miosina (CLRM), como também na promoção da interação actina-miosina (contração). A RhoA ativada (representada como Rho-GTP) estimula a ROK, que inibe fosfatase de miosina (MP) fosforilando a subunidade de ligação à miosina (MBS) da MP. A ROK também inibe indiretamente fosforilando/ativando CPI-17, um inibidor de 17-kDa da MP. O efeito final das fosforilações da ROK é uma diminuição da atividade da MP, o que resulta em um aumento no nível de fosforilação da cadeia leve de miosina e, portanto, maior força de contração a uma determinada concentração de [Ca⁺⁺] intracelular (i. e., sensibilidade aumentada da contração ao Ca⁺⁺). B, A sensibilização ao Ca⁺⁺ refere-se a um aumento na força de contração a um determinado nível de Ca⁺⁺ intracelular e é descrita como um deslocamento para a esquerda na dependência de Ca⁺⁺ da contração do músculo liso. A sensibilização ao Ca⁺⁺ pode resultar de uma diminuição da atividade da MP e/ou de um aumento da atividade da CCLM a um dado nível de [Ca⁺⁺] intracelular (como mostrado na cascata de sinalização ROK no painel A). Por outro lado, a dessensibilização ao Ca⁺⁺ refere-se a uma diminuição da força de contração em uma determinada concentração de [Ca⁺⁺] intracelular e é representada como um deslocamento para a direita na dependência de Ca⁺⁺ da contração. AA, ácido araquidônico; CaM, complexo Ca⁺⁺-calmodulina; cat, subunidade catalítica da fosfatase de miosina; G_{12/13} e G_q, proteínas G heterotriméricas; GEF, fator de troca de nucleotídeos de guanina; M20, subunidade da fosfatase de miosina; MP, complexo da fosfatase de miosina; Y27632, inibidor comercial de ROK. (De Fukata Y et al., Trends Pharmacol Sci 2001, 22: 32-39.)



Ao nível celular

A inibição da MP fundamenta o fenômeno de sensibilização ao Ca⁺⁺ que ocorre em resposta à ativação da cascata de sinalização RhoA da proteína G monomérica (Fig. 14.8A). A RhoA ativa a Rho quinase (ROK), que, por sua vez, inibe a MP tanto por mecanismos diretos quanto indiretos. A inibição direta da MP pela ROK ativada envolve a fosforilação da subunidade de ligação à miosina (MBS) da MP. A inibição indireta da MP pela ROK ativada envolve a fosforilação de CPI-17, uma proteína endógena de 17-kDa, a qual, em seguida, inibe a MP. Os hormônios/agonistas como as catecolaminas (agindo nos receptores α_1 -adrenérgicos), a vasopressina, a endotelina, a angiotensina e os agonistas muscarínicos aumentam a sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca⁺⁺ por meio da ativação da sinalização RhoA/ROK. A ROK também pode ser ativada pelo ácido araquidônico e inibida pelo Y-27632, um inibidor altamente específico (Fig. 14.8A). Embora não esteja mostrado na Figura 14.8, a RhoA inativa normalmente está localizada no citoplasma ligada ao GDP e a uma proteína inibidora (inibidor da dissociação Rho-GDP [GDI]). A ligação do agonista a diferentes receptores acoplados à proteína G podem ativar RhoA pela estimulação do fator de troca de nucleotídeos de guanina (GEF) para gerar RhoA-GTP, que se localiza no sarcolema e ativa a ROK. Por outro lado, a estimulação da atividade da MP reduz a sensibilidade ao Ca⁺⁺ na contração do músculo liso, promovendo, deste modo, o relaxamento (e, portanto, a vasodilatação).

A hiperatividade da cascata de sinalização RhoA/ROK tem estado implicada em várias condições patológicas, tais como hipertensão e vasoespasma. A hiperatividade de RhoA/ROK no músculo liso vascular de animais hipertensos, por exemplo, manifestou-se por níveis aumentados de RhoA ativada, regulação positiva de ROK, aumento da sensibilização ao Ca⁺⁺ induzida pelo agonista de contração, e por uma maior redução na pressão sanguínea pela ROK em comparação com os controles normotensos. Uma tendência semelhante foi observada nos seres humanos, nos quais os inibidores da ROK diminuíram com mais intensidade a resistência vascular do antebraço em doentes hipertensos do que nos controles normotensos. Também se demonstrou que os inibidores da ROK reverteram ou previnem o vasoespasma cerebral induzido experimentalmente e o vasoespasma coronário, assim como a atividade da associação RhoA/ROK e o aumento da fosforilação da cadeia leve de miosina. A hiperatividade de RhoA/ROK tem sido também implicada na asma brônquica, na disfunção erétil e no trabalho de parto prematuro, como evidenciado pelos efeitos dos inibidores da ROK. Além disso, os inibidores da ROK diminuíram a proliferação do músculo liso vascular e reduziram a restenose após angioplastia com balão na artéria carótida de ratos.

Contração Fásica Versus Tônica

Durante uma contração fásica, a [Ca⁺⁺] mioplasmática, a fosforilação da ponte cruzada e a força atingem um pico e depois retornam ao nível basal (Fig. 14.9). Em contraste, durante uma contração tônica, a [Ca⁺⁺] mioplasmática e a fosforilação da ponte cruzada declinam após um pico inicial, mas não retornam aos níveis basais. Durante esta fase posterior, a força aumenta lentamente e é mantida em um nível elevado (Fig. 14.9). Esta força sustentada é mantida com apenas 20% a 30% das pontes cruzadas fosforiladas, e assim a utilização do ATP é reduzida. O termo latch state refere-se a esta condição de contração tônica durante o qual a força é mantida a um baixo gasto de energia.

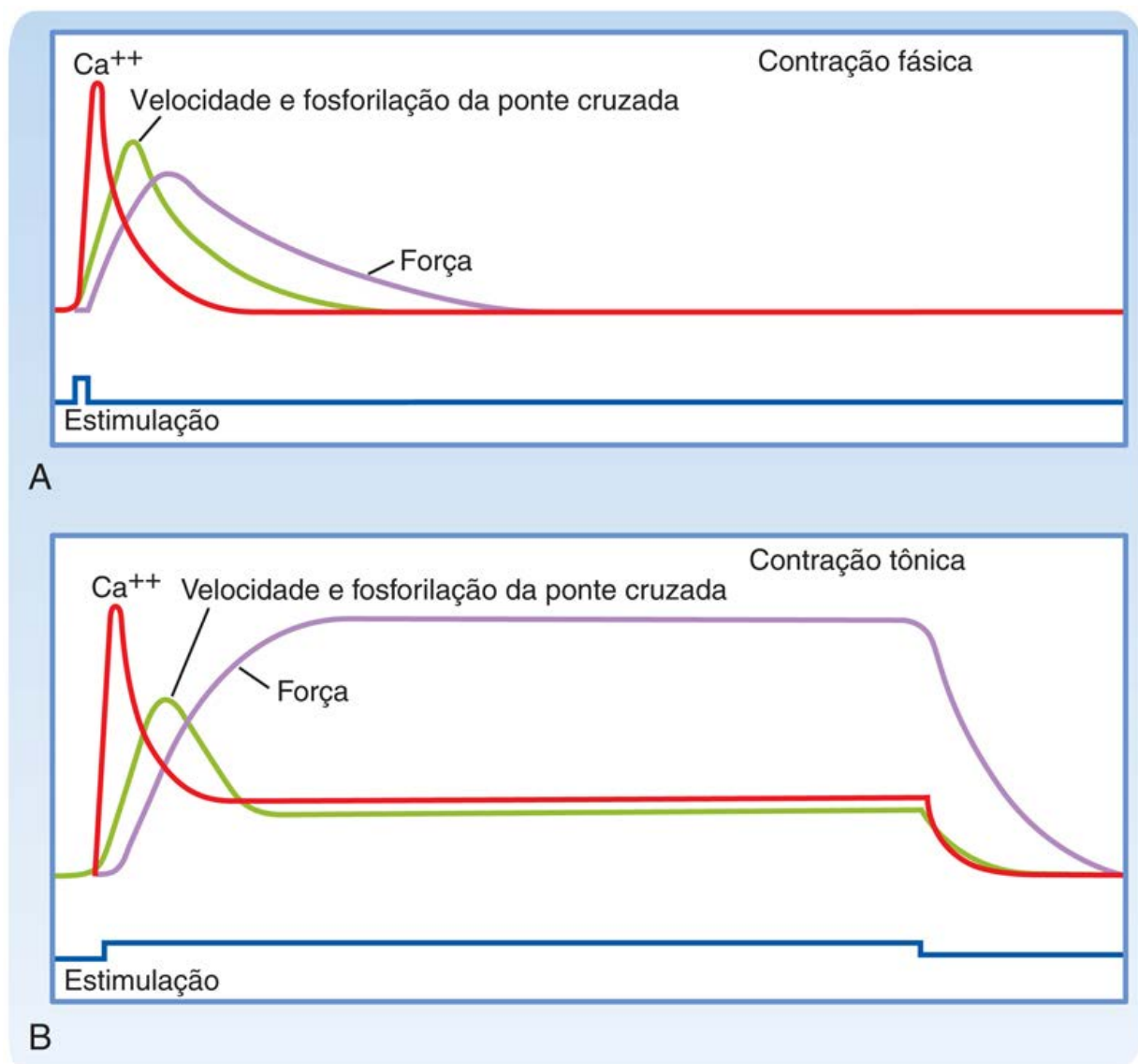


FIG. 14.9 Evolução temporal dos eventos na ativação de pontes cruzadas e contração no músculo liso. A, Um período breve de estimulação está associado à mobilização de Ca^{++} seguida pela fosforilação de ponte cruzada para produzir uma breve contração fásica assemelhando-se a um puxão. B, Em uma contração tônica contínua produzida por um estímulo prolongado, os níveis de Ca^{++} e de fosforilação normalmente caem após um pico inicial. A força é mantida durante as contrações tônicas a uma $[\text{Ca}^{++}]$ reduzida (e, portanto, um nível baixo de fosforilação da cadeia leve de miosina), com taxas de ciclagem de ponte cruzada mais baixas manifestadas por menores velocidades de encurtamento e consumo de ATP.

Acredita-se que o latch state reflete uma desaceleração do ciclo de ponte cruzada, de modo que as cabeças de miosina permanecem em contato com o filamento de actina durante mais tempo, mantendo, assim, a tensão com um baixo custo de energia. Observe que o Ca^{++} intracelular cai para um nível baixo durante a fase tônica de contração, embora ainda esteja acima da $[\text{Ca}^{++}]$ de repouso/basal. Acredita-se que o mecanismo que contribui para a capacidade do músculo liso de manter a força com um baixo nível de Ca^{++} intracelular durante a contração tônica envolva a desfosforilação da cadeia leve reguladora da miosina enquanto a ponte cruzada da miosina está ligada ao filamento de actina, resultando na diminuição da taxa de dissociação da miosina/actina e permitindo que a miosina gaste mais tempo em uma conformação ligada geradora de força. O relaxamento do músculo liso após a contração tônica ocorre quando a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular diminui para um nível que impeça a fosforilação da cadeia leve reguladora pela CCLM. Foi também proposto que a caldesmona possa participar na transição para o latch state.

Energia e Metabolismo

Como já observado, o consumo de ATP é reduzido durante o latch state. Sob esta condição, o músculo liso usa 300 vezes menos ATP do que seria exigido pelo músculo esquelético para gerar a mesma força. O músculo liso, como o músculo esquelético, requer ATP para o transporte de íons para manter o potencial de membrana de repouso, sequestrar Ca^{++} no RS, e expulsar Ca^{++} da célula. Todas estas necessidades metabólicas são facilmente suprimidas pela fosforilação oxidativa. A fadiga do músculo liso não ocorre a menos que a célula seja privada de oxigênio. No entanto, a glicólise aeróbica com a produção de ácido láctico normalmente suporta as bombas de íon da membrana, mesmo quando o oxigênio é abundante.

Regulação da Concentração de Cálcio Mioplasmática

Os mecanismos que associam a ativação à contração do músculo liso envolvem duas fontes de Ca^{++} : uma envolvendo o sarcolema e a outra envolvendo o RS. O sarcolema regula o influxo e o efluxo do reservatório de Ca^{++} extracelular. As membranas do RS determinam o movimento do Ca^{++} entre o mioplasma e o estoque do RS. A contração do músculo esquelético não requer Ca^{++} extracelular (Cap. 12). Em contraste, o Ca^{++} extracelular é importante para a contração do músculo liso. Esta regulação da $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática envolve não só o RS, mas também o sarcolema (Fig. 14.10). Muitos fatores podem alterar a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática no músculo liso. Este difere do músculo esquelético, no qual a liberação de Ca^{++} induzida pelo potencial de ação a partir do RS ativa totalmente o aparelho contrátil.

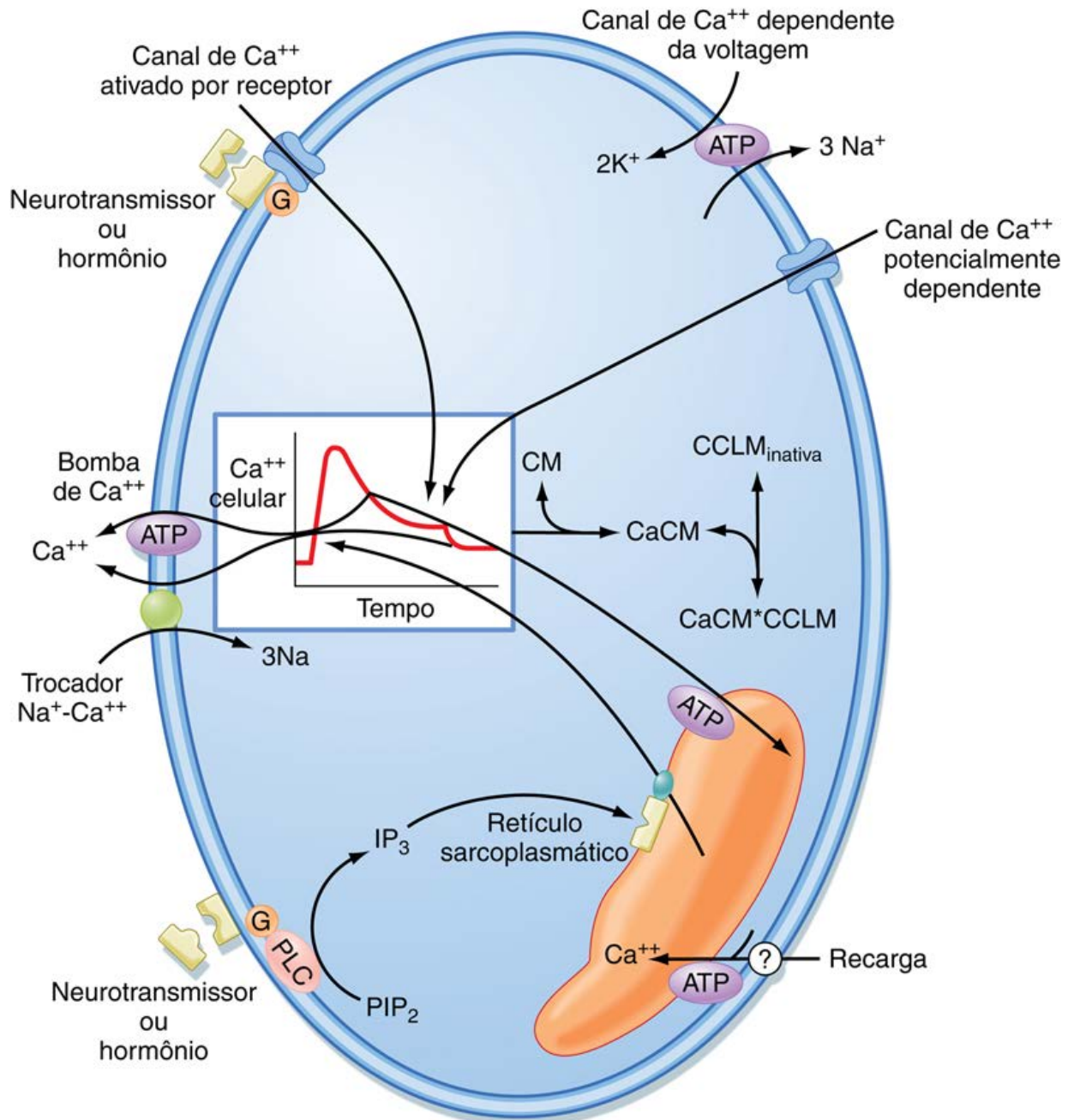


FIG. 14.10 Principais mecanismos que determinam a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática no músculo liso. A liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS) é um evento inicial rápido na ativação, enquanto tanto o RS quanto o sarcolema participam na subsequente regulação dependente do estímulo da $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática. O sarcolema integra muitos eventos excitatórios e inibitórios simultâneos para coordenar a resposta celular. Os mecanismos reguladores de ordem superior podem alterar a atividade de várias bombas, trocadores ou enzimas (o asterisco designa os exemplos bem estabelecidos). O marcador ATP indica que o processo requer hidrólise de ATP; o ponto de interrogação sobre o sarcolema refere-se à via de Ca^{++} importante para restaurar o RS (ou seja, entrada de Ca^{++} operada pelo estoque [SOCE]), que parece envolver a interação de uma molécula de interação estromal sensível ao Ca^{++} (STIM) no RS e no canal Ca^{++} sarcolêmico Orai. CaCM, complexo Ca^{++} -calmodulina; G, proteínas de ligação a nucleotídeos de guanina; IP_3 , inositol 1,4,5-trifosfato; MLCK, quinase de cadeia leve de miosina; PIP_2 , fosfatidilinositol-bisfosfato; PLC, fosfolipase C.



Na clínica

A contração inadequada do músculo liso está associada a muitas situações patológicas. Um exemplo é o vasoespasma sustentado de uma artéria cerebral que se desenvolve várias horas após uma hemorragia subaracnóideia. Acredita-se que os radicais livres circundantes gerados pela hemorragia elevam a $[Ca^{++}]$ mioplasmática nas células do músculo liso arterial. O aumento na $[Ca^{++}]$ mioplasmática ativa a CCLM, o que leva à fosforilação de pontes cruzadas e à contração. A vasoconstrição priva de oxigênio outras áreas do cérebro e pode levar a danos permanentes ou morte dos neurônios circundantes. Durante alguns dias, a artéria cerebral continua sensível a agentes vasoativos, e por isso o tratamento com vasodilatadores pode restaurar o fluxo. Um aumento na atividade da ROK e na fosforilação da MP tem sido observado durante o vasoespasma cerebral. A administração de inibidores da ROK promove o relaxamento do vasoespasma e diminui o nível de fosforilação da cadeia leve de miosina. As células musculares lisas deixam de responder aos vasodilatadores depois de vários dias, e elas perdem proteínas contráteis e secretam colágeno extracelular. O lúmen da artéria permanece constrito devido às mudanças estruturais e mecânicas que não envolvem a contração ativa.

Retículo Sarcoplasmático

O papel do RS do músculo liso na regulação da $[Ca^{++}]$ mioplasmática é comparável ao que desempenha no músculo esquelético. A estimulação da célula abre os canais de Ca^{++} do RS e a $[Ca^{++}]$ mioplasmática aumenta rapidamente. Esta liberação não está ligada a sensores de voltagem, como é o caso do músculo esquelético, mas à ligação do segundo mensageiro IP₃ a receptores no RS. O IP₃ é gerado pela ativação da fosfolipase C (PLC) após um estímulo atuar sobre receptores do sarcolema acoplados a uma proteína de ligação a nucleotídeos de guanina (proteína G) (Cap. 3). A PLC hidrolisa o fosfolipídio da membrana fosfatidilinositol-bisfosfato (PIP₂) em diacilglicerol e IP₃. Em seguida, o IP₃ difunde-se para o RS e abre o canal de Ca^{++} regulado por IP₃, resultando, assim, na liberação de Ca^{++} do RS para o mioplasma. Este é um processo complexo que pode permitir a liberação gradual de Ca^{++} a partir do RS e que também permite que muitos neurotransmissores e hormônios diferentes efetuem a contração do músculo liso. O cálcio é reacumulado pelo RS por intermédio da atividade da SERCA, embora, como indicado posteriormente, a extrusão de Ca^{++} a partir da célula de músculo liso também contribua para a redução da $[Ca^{++}]$ mioplasmática. A recarga do RS com Ca^{++} não só envolve o reacúmulo de Ca^{++} citosólico, mas também depende da $[Ca^{++}]$ extracelular. Acredita-se que a dependência pela $[Ca^{++}]$ extracelular reflita a operação dos canais de Ca “operados por estoque” presentes no sarcolema em pontos próximos ao RS chamado de RS juncional.

Uma variedade de hormônios e neurotransmissores elevam a $[Ca^{++}]$ mioplasmática por meio da produção de IP₃. O músculo liso vascular, por exemplo, é innervado por fibras simpáticas do sistema nervoso autônomo. Estas fibras utilizam a norepinefrina como um neurotransmissor, que, uma vez liberado, liga-se a receptores α_1 -adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares e resulta na ativação da PLC dependente da proteína G. A ativação da PLC resulta na produção de IP₃, o qual ativa os canais de Ca^{++} regulados por IP₃ no RS, elevando, assim, a $[Ca^{++}]$ mioplasmática e causando vasoconstrição. Outros agentes que promovem a vasoconstrição ativando a cascata de IP₃ são a angiotensina II e a vasopressina. O desenvolvimento de medicamentos que bloqueiam a produção de angiotensina II (p. ex., os inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA]) fornece um meio para promover a vasodilatação, fato importante para os indivíduos com hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva. Como mencionado anteriormente, uma variedade de agentes pode produzir uma contração do músculo liso sem alterar o potencial de membrana (i. e., o acoplamento farmacomecânico). A ativação da cascata de IP₃ induzida por agonista é um exemplo de acoplamento farmacomecânico. Muitos dos hormônios/agonistas que ativam a PLC através de receptores acoplados à proteína G também promovem o influxo do Ca^{++} sarcolêmico e a ativação de RhoA/ROK. O efeito final é uma elevação na $[Ca^{++}]$ intracelular, o qual ativa a CCLM, concomitantemente com um aumento da atividade da ROK, que inibe a MP, ambas as quais atuando de forma complementar para aumentar o nível de fosforilação da cadeia leve de miosina.



Ao nível celular

Faíscas de cálcio também têm sido observadas ocorrendo no músculo liso na presença do fator de hiperpolarização dependente do endotélio (EDHF) (Fig. 14.11). Especificamente, o EDHF parece ser um metabólito de ácido araquidônico (p. ex., ácido epoxieicosatrienoico [EET]) que é produzido pelas células endoteliais em resposta a vários estímulos e depois liberado para o músculo liso vascular subjacente. Foi demonstrado que o EET ativa um canal receptor transitório (p. ex., TRPV4) no sarcolema de músculo liso que leva ao influxo de Ca^{++} , que, em seguida, abre canais RYR no RS e resulta em faíscas de Ca^{++} . As faíscas de Ca^{++} , por sua vez, ativam um canal de K^{+} de larga condutância no sarcolema (BK_{Ca}), tornando a célula muscular lisa hiperpolarizada. A hiperpolarização, por sua vez, diminui o influxo basal de Ca^{++} através dos canais de Ca^{++} dependentes da voltagem no músculo liso, diminuindo, assim, a $[Ca^{++}]$ intracelular e, portanto, relaxando o músculo liso, conforme descrito anteriormente.

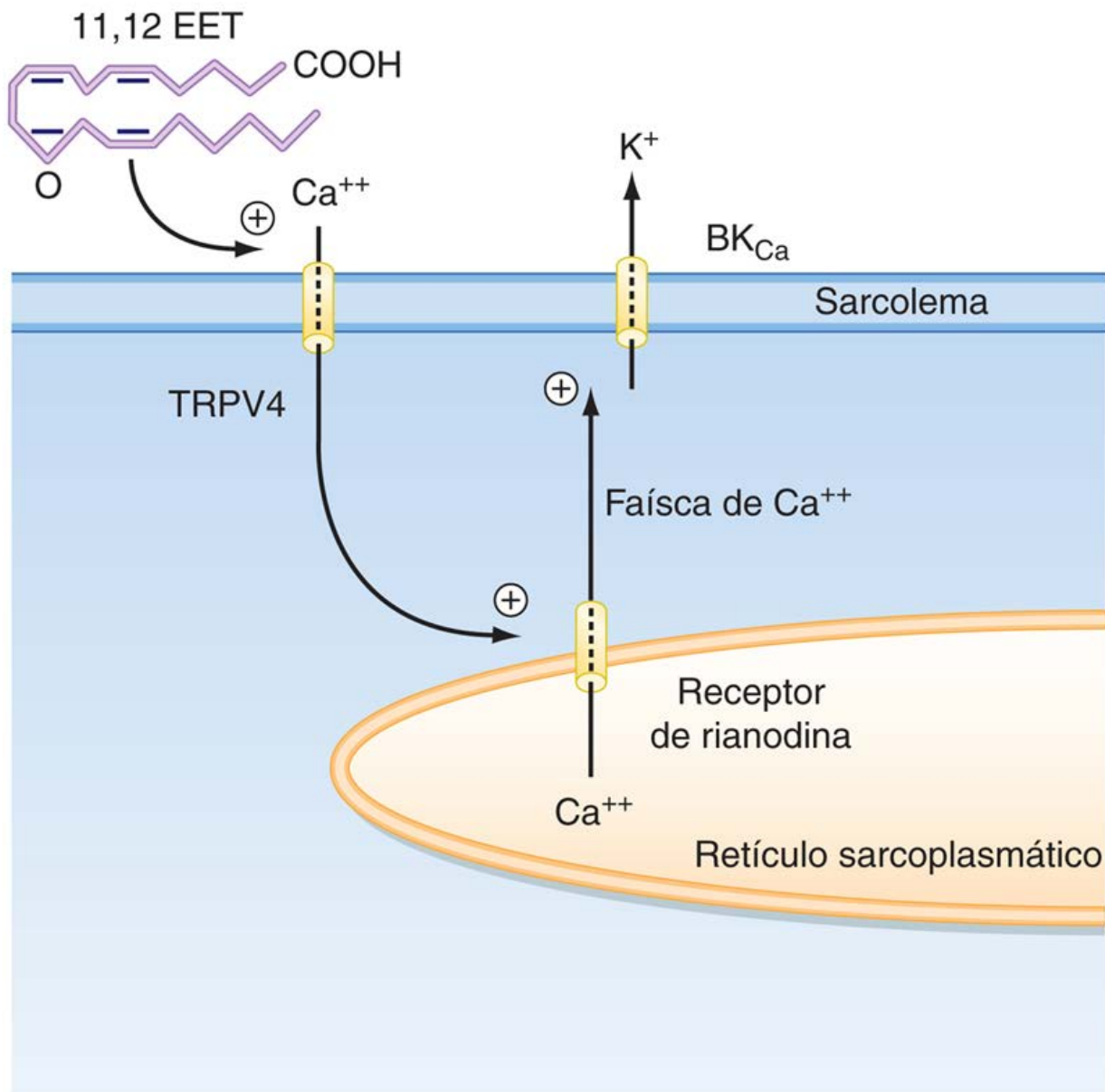


FIG. 14.11 Um metabólito do ácido araquidônico (ácido 11,12-epoxieicosatrienoico [11,12 EET]) liberado das células endoteliais pode abrir o canal receptor transitório TRPV4 no músculo liso para permitir o influxo de Ca^{++} , que, por sua vez, inicia breves aberturas dos receptores de rianodina do RS (sinais de Ca^{++}) localizados perto do sarcolema. A abertura de canais de K^{+} ativados com Ca^{++} no sarcolema por faíscas de cálcio resulta em hiperpolarização do músculo liso e, portanto, vasodilatação. BK_{Ca} , canal de potássio ativado por grande condutividade de Ca^{++} . (De Earle S et al. Circ Res 2005;97:1270-1279.)

Em adição ao receptor IP_3 , o RS também possui o canal de Ca^{++} regulado por Ca^{++} , também chamado de RYR, que pode ser ativado durante os períodos de influxo de Ca^{++} através do sarcolema. A abertura espontânea e de curta duração do RYR resultando em aumentos localizados na $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática ocorre em muitas células, incluindo as do músculo liso. Quando observadas com corantes fluorescentes sensíveis ao Ca^{++} , estas elevações espontâneas e localizadas na $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática produzem breves flashes de luz e, portanto, são nomeadas de faíscas de Ca^{++} . No músculo liso, um aumento do AMPc tem sido associado a um aumento na frequência de faíscas de Ca^{++} , particularmente nas situações em que o RS está em estreita proximidade com o sarcolema (i. e., RS juncional, talvez perto das cavéolas). Um aumento na frequência destas faíscas hiperpolariza o músculo liso vascular por meio da ativação de um canal de K^{+} regulado por grande condutância de Ca^{++} no sarcolema. Em seguida, esta hiperpolarização diminui a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática geral, e o relaxamento ocorre.

Sarcolema

Nas células do músculo liso, o cálcio é expulso para o meio extracelular pela atividade da ATPase de Ca^{++} sarcolêmica e por um antiportador $3\text{Na}^{+}-1\text{Ca}^{++}$ (i. e., três íons Na^{+} entram na célula para cada íon de Ca^{++} expulso). A extrusão de Ca^{++} a partir da célula compete com o sequestro de Ca^{++} no RS pela SERCA e, assim, reduz o acúmulo de Ca^{++} no RS. Quando a $[\text{Ca}^{++}]$ no RS diminui, acredita-se que o RS promova um influxo de Ca^{++} para dentro da célula por intermédio de um processo chamado de entrada de Ca^{++} operada por estoque (SOCE) para facilitar a restauração do RS. Especificamente, há uma hipótese de que a molécula de interação estromal 1 (STIM1) no RS monitore a $[\text{Ca}^{++}]$ do RS e, em seguida, inicie o influxo

de Ca^{++} através da proteína de canal do sarcolema Orai por meio de uma interação proteína-proteína. Acredita-se que o influxo de Ca^{++} durante a SOCE ocorra no espaço confinado entre as cavéolas e o RS periférico do músculo liso. Estudos recentes levantaram a possibilidade de que a SOCE mediada por STIM1-Orai também possa contribuir para o aumento do Ca^{++} intracelular transitório no músculo liso após uma estimulação do receptor α -adrenérgico. O complexo STIM1-Orai também tem sido implicado na remodelação do músculo liso em condições patológicas tais como a restenose após a angioplastia de balão.

Além dos efeitos estimuladores de vários agentes nos canais de Ca^{++} sarcolêmicos e nas cascatas de IP3, existem vários fatores inibitórios que reduzem a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática e, assim, relaxam o músculo liso. Por exemplo, a classe de fármacos bloqueadores de canais de Ca^{++} diidropiridina diminui o influxo de Ca^{++} através dos canais de Ca^{++} do tipo L dependente da voltagem e reduz o tônus vasomotor. Do mesmo modo, os fármacos que abrem os canais de K^{+} no sarcolema (p. ex., hidralazina) promovem o relaxamento (p. ex., vasodilatação) por hiperpolarização do potencial de membrana, o que reduz o influxo de Ca^{++} através dos canais de Ca^{++} sensíveis à voltagem. Por outro lado, os agentes que diminuem a permeabilidade ao K^{+} do sarcolema podem promover a vasoconstrição induzindo a despolarização da membrana, a qual, em seguida, aumenta o influxo de Ca^{++} através desses mesmos canais de Ca^{++} dependentes da voltagem. O músculo liso também contém canais de Ca^{++} ativados por receptores. A condutância destes canais de Ca^{++} ativados por receptores está ligada à ocupação do receptor.

Uma variedade de medicamentos e hormônios relaxam o músculo liso aumentando as concentrações celulares de AMPc ou GMPc. O óxido nítrico (NO) é produzido pelos nervos e pelas células endoteliais vasculares e relaxa o músculo liso por meio do aumento do GMPc (Fig. 14.12). A acetilcolina liberada das fibras parassimpáticas provoca uma vasodilatação em alguns leitos vasculares, pois ela estimula a produção de NO pelas células endoteliais vasculares. A tensão de cisalhamento e a adenosina (p. ex., liberada a partir do músculo pelo exercício) também podem promover a liberação de NO a partir de células endoteliais vasculares. No músculo liso vascular, os mecanismos moleculares envolvidos no relaxamento dependente do GMPc são complexos e têm demonstrado envolver (1) a inibição da produção de IP3, (2) a inibição do receptor IP3, (3) a ativação da MP, e (4) a ativação do canal de Ca^{++} ativado por K^{+} (BK_{Ca}), que promove a hiperpolarização das células e, assim, inibe o influxo de Ca^{++} através dos canais de Ca^{++} dependentes da voltagem.

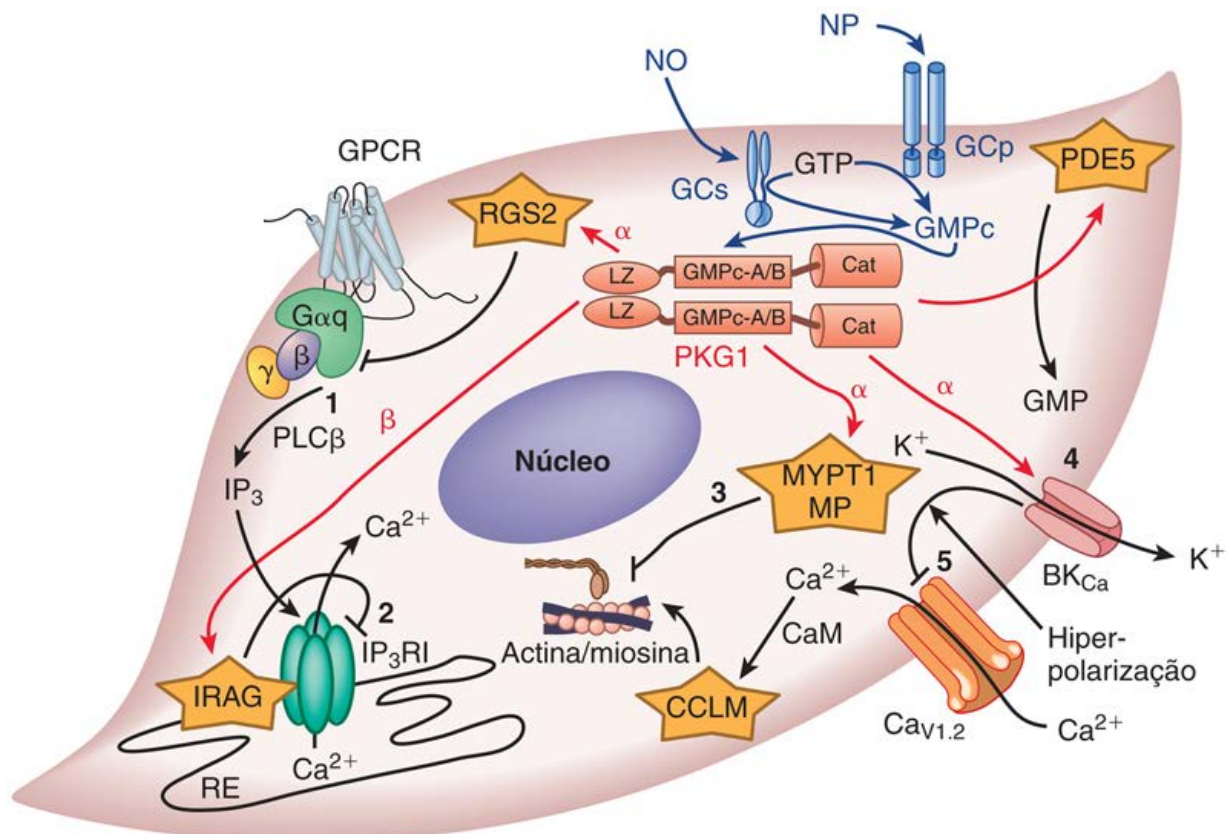


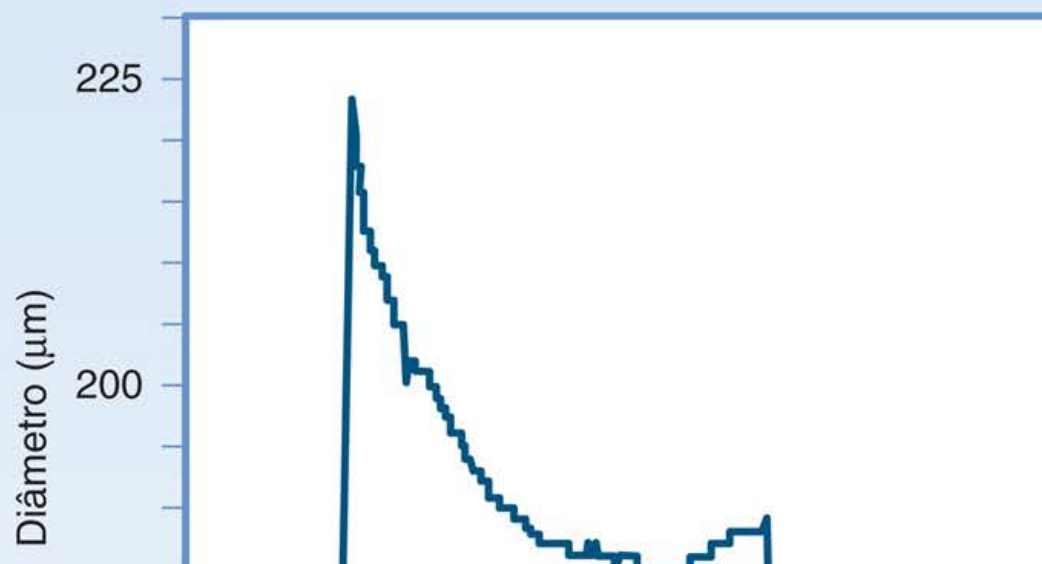
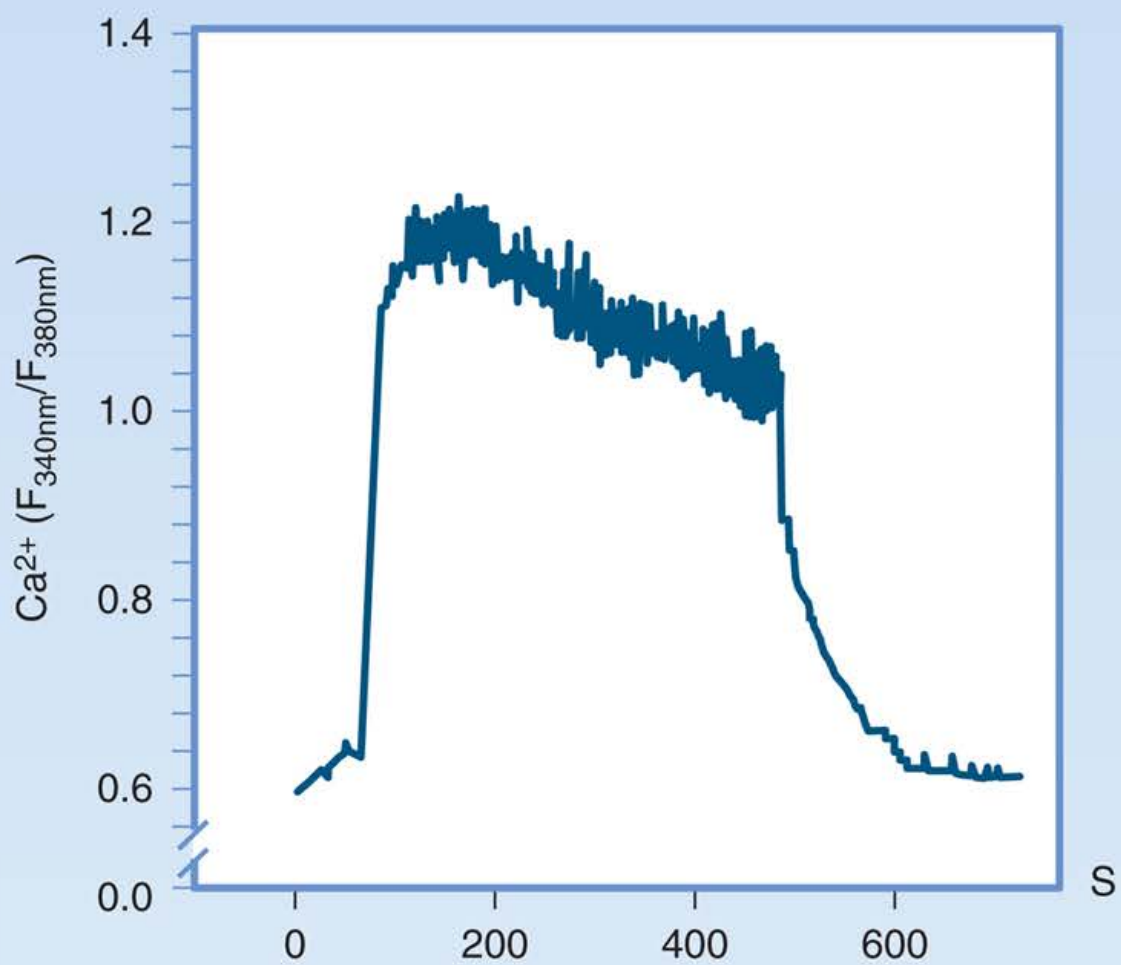
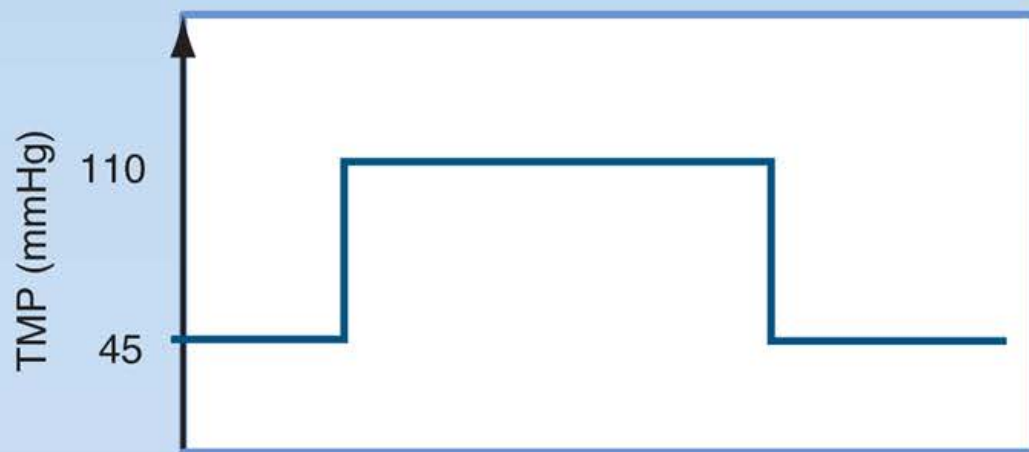
FIG. 14.12 Mecanismos de sinalização pelos quais o óxido nítrico (NO) e o nitroprussiato (NP) promovem o relaxamento do músculo liso vascular. O óxido nítrico estimula a guanilil ciclase solúvel (GCs) na célula do músculo liso vascular, resultando na produção de GMPc e ativação da proteína quinase G (PKG1), e esta, por sua vez, fosforila vários substratos que (1) inibem a produção de IP3; (2) inibem a liberação de Ca²⁺ induzida pelo IP3; (3) ativam a fosfatase de cadeia leve de miosina; e (4) ativam o canal de K⁺ ativado por condutividade de Ca²⁺ (BK_{Ca}), que hiperpolariza a célula e inibe, assim, o canal de Ca²⁺ regulado por voltagem (Ca_{v1.2}) (5). BK_{Ca}, canal maxi-K ativado por cálcio; CaM, calmodulina; Cat, domínio catalítico; Ca_{v1.2}, canal de cálcio do tipo L; CCLM, quinase de cadeia leve de miosina; GCp, guanilil ciclase particulada; GCs, guanilil ciclase solúvel; GPCR, receptor acoplado à proteína G; IP3RI, receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) I; IRAG, substrato da GMPc-quinase associado ao receptor de trifosfato de inositol; LZ, zipper leucina/isoleucina; MP, fosfatase de cadeia leve de miosina; MYPT1 MP, subunidade de direcionamento da fosfatase de miosina reguladora 1; PDE5, fosfodiesterase 5; PLCβ, fosfolipase C beta; RE, retículo endoplasmático; RGS2, regulador da sinalização da proteína G 2. (Modificado a partir de Schlossmann J, Desch M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H672-H682.)

Similarmente, a elevação do AMPc no músculo liso vascular pela ativação dos receptores adrenérgicos beta ou receptores da adenosina promove a vasodilatação por meio de vários mecanismos, tais como (1) diminuição da afinidade da CCLM para o complexo Ca²⁺/calmodulina, (2) diminuição da [Ca²⁺] citosólica, e/ou (3) aumento da atividade da MP. A afinidade da CCLM para Ca²⁺/calmodulina diminui após a elevação do AMPc e a fosforilação da CCLM pela proteína quinase A (PKA). A capacidade da PKA de reduzir a [Ca²⁺] citosólica é complexa e pode envolver a ativação dos canais de potássio (p. ex., canais de potássio dependentes do ATP), o que resulta em hiperpolarização do músculo liso e, conseqüentemente, diminuiu o influxo de Ca²⁺ através dos canais de Ca²⁺ dependentes da voltagem. Também tem sido demonstrado que o AMPc aumenta a frequência de faíscas de Ca²⁺ no músculo liso vascular, que, como descrito anteriormente, hiperpolariza o potencial de membrana por intermédio da ativação dos canais de K⁺ regulados por Ca²⁺, reduzindo, assim, o influxo de Ca²⁺ através dos canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem. O AMPc também pode promover o relaxamento do músculo liso aumentando a atividade da MP (por meio tanto da fosforilação dependente da PKA de uma subunidade da MP quanto por meio da inibição da ROK). A inibição da ROK pode ocorrer por intermédio da fosforilação dependente da PKA ou por uma via de sinalização que envolve o fator de troca de nucleotídeos de guanina modulado por AMPc, Epac (proteína de troca diretamente ativada pelo AMPc).

O relaxamento do músculo liso pela elevação do AMPc proporcionou aos asmáticos meios de inversão da constrição bronquiolar com utilização de agonistas β₂-adrenérgicos. O efeito vasodilatador local da adenosina produzida no trabalho muscular durante os períodos de exercício intenso também tem sido atribuída, pelo menos em parte, aos elevados níveis de AMPc no músculo liso vascular secundários à estimulação induzida pela adenosina dos receptores purinérgicos no sarcolema do músculo liso vascular. A adenosina também pode ativar um canal de K⁺ do sarcolema para induzir a hiperpolarização da membrana, o que, como já foi observado, diminui o influxo de Ca²⁺ através de canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem e causar vasodilatação. Esta regulação do tônus do músculo liso pode estar sob a influência não só do sistema nervoso autônomo e dos hormônios circulantes, mas também das células endoteliais vizinhas e das células do músculo esquelético por intermédio de difusão de substâncias como o NO e a adenosina.

Resposta Miogênica

O fluxo de sangue para tecidos tais como o cérebro é mantida a um fluxo relativamente constante ao longo de uma vasta gama de pressões de sangue por meio de um processo chamado de autorregulação. O mecanismo subjacente à autorregulação do fluxo de sangue envolve a resposta miogênica, na qual um aumento na pressão de distensão em uma artéria resulta em vasoconstrição, enquanto um decréscimo na pressão transmural resulta em uma vasodilatação (ao longo de uma determinada faixa de pressões). Conforme ilustrado na [Figura 14.13](#), a distensão da artéria de resistência resultou em um aumento imediato da $[Ca^{++}]$ intracelular seguido por vasoconstrição em um esforço para manter um fluxo relativamente constante. O mecanismo envolvido nesta elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular e na consequente vasoconstrição é complexo. Foi relatado que o aumento na $[Ca^{++}]$ intracelular em resposta ao estiramento envolve os canais ativados por estiramento, a sinalização de IP₃, e os canais de Ca^{++} dependentes da voltagem.



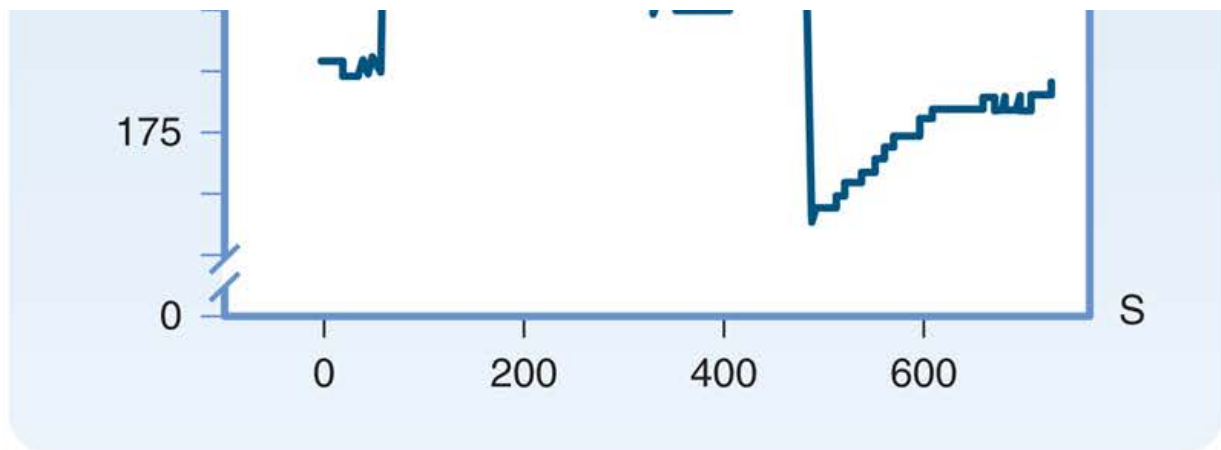


FIG. 14.13 A resposta miogênica no músculo liso vascular é uma resposta autorregulatória para manter o fluxo constante em um tecido. Um aumento na pressão transmural (TMP, painel superior) eleva a $[Ca^{2+}]$ intracelular (painel do meio), resultando em uma vasoconstrição (painel inferior). Observe que, inicialmente, o aumento da pressão transmural estica a artéria de resistência do músculo esquelético (painel inferior), mas isto é rapidamente seguido por uma vasoconstrição. (De Schubert R. et al., *Cardiovasc Res.* 2008; 77: 8-18.)

Desenvolvimento e Hipertrofia

Durante o desenvolvimento e o crescimento, o número de células de músculo liso aumenta (Fig. 14.14). A massa de tecido do músculo liso também aumenta se um determinado órgão estiver sujeito a uma elevação contínua no trabalho mecânico. Este aumento da massa é chamado de hipertrofia compensatória. Um exemplo notável ocorre com as células do músculo liso arterial (i. e., na camada média da artéria) em doentes hipertensos. O aumento da carga mecânica sobre as células musculares parece ser o fator comum que induz esta hipertrofia. A replicação cromossômica pode resultar em quantidades significativas de células musculares poliploides. As células poliploides contêm vários conjuntos de número normal de cromossomos. Elas sintetizam mais proteínas contráteis e, assim, aumentam o tamanho da célula (Fig. 14.14).

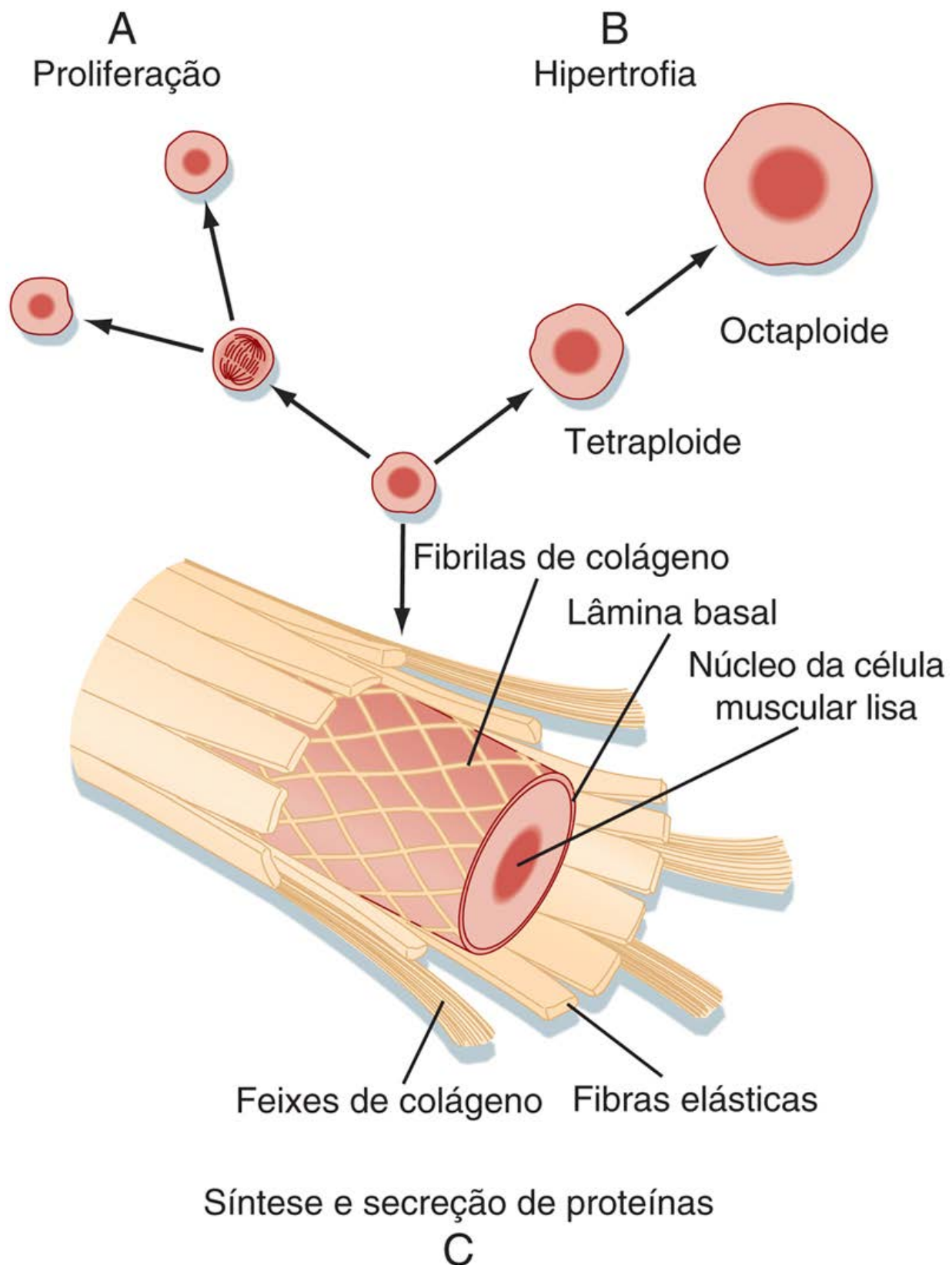


FIG. 14.14 As células do músculo liso realizam muitas atividades. A, Elas mantêm a capacidade de se dividir durante o crescimento normal ou em certas respostas patológicas tais como a formação de placa aterosclerótica. B, As células também podem hipertrofiar em resposta a cargas aumentadas. A replicação cromossômica não seguida pela divisão celular produz células com maior conteúdo de proteínas contráteis. C, As células do músculo liso também sintetizam e secretam os constituintes da matriz extracelular.

O miométrio, que é o componente de músculo liso do útero, sofre hipertrofia conforme o parto (nascimento) se aproxima. Os hormônios desempenham um papel importante nesta resposta. O músculo liso está em repouso durante a gravidez quando o hormônio progesterona predomina, e, neste período, poucas junções do tipo comunicantes, que acoplam eletricamente as células musculares lisas, estão presentes. Próximo ao parto, sob a influência dominante do estrogênio, o miométrio sofre uma hipertrofia significativa. Um grande número de junções se forma antes do nascimento e estas convertem o miométrio em um tecido unitário para coordenar a contração durante o parto.

Funções Sintéticas e Secretoras

O crescimento e o desenvolvimento de tecidos que contêm músculo liso estão associados aos aumentos na matriz do tecido conjuntivo. As células musculares lisas podem sintetizar e secretar os materiais que compõem esta matriz, incluindo o colágeno, a elastina e os proteoglicanos (Fig. 14.14). As capacidades de síntese e secreção são evidentes em células musculares lisas quando estas são isoladas e colocadas em cultura de tecidos. As células perdem rapidamente os filamentos grossos de miosina e grande parte da estrutura de filamentos finos, e não há expansão do retículo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi. As células fenotipicamente alteradas multiplicam-se e depositam tecido conjuntivo. O processo é reversível, e ocorre certo grau de rediferenciação com a formação de filamentos grossos após a interrupção da replicação celular. Os determinantes do fenótipo de células de músculo liso são em grande parte desconhecidos, mas hormônios e fatores de crescimento no sangue, bem como cargas mecânicas sobre as células, têm sido implicados no controle da modulação fenotípica.



Na clínica

Embora o músculo liso esteja envolvido em ajustes fisiológicos para o exercício, as mudanças sustentadas no carregamento mecânico que induzem adaptações celulares são geralmente o resultado de uma condição patológica (por exemplo, hipertensão). Um exemplo bastante comum em homens é a hipertrofia da bexiga urinária causada por aumento benigno ou canceroso da próstata, o que obstrui a saída da bexiga. O resultado clínico é a dificuldade de urinar, a distensão da bexiga e o esvaziamento prejudicado. Nessa situação, a capacidade do músculo liso da bexiga de se contrair e desenvolver tensão diminui. Os motivos para isso permanecem inexplicados, mas a modulação fenotípica das células musculares lisas com alteração da expressão da isoforma da proteína contrátil e a distorção anatômica da parede da bexiga ocorrem. As alterações neuromusculares também afetam a mobilização do Ca^{2+} mioplasmático e a fosforilação de ponte cruzada. Felizmente, a estrutura e a função normais são geralmente restauradas após a obstrução ser aliviada.



Na clínica

A aterosclerose é uma doença caracterizada por lesões localizadas na parede dos vasos sanguíneos. As lesões são induzidas por patologias que causam uma disfunção endotelial, tais como a hipertensão, o diabetes e o tabagismo. Três elementos formados (monócitos, linfócitos T e plaquetas) que circulam na corrente sanguínea atuam no endotélio vascular danificado. Ali, eles geram fatores quimiotáticos e mitogênicos que modificam a estrutura das células do músculo liso circundante. Este último perde a maior parte de seus filamentos grossos e finos e desenvolve um extenso retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi. Estas células migram para o espaço subendotelial (i. e., a camada média da artéria), proliferam, e participam na formação das lesões gordurosas ou das placas fibrosas que caracterizam a aterosclerose. A inibição ou a regulação negativa da Rho quinase (ROK) demonstrou promover a regressão de lesões do tipo ateroscleróticas em um modelo animal. O mecanismo ou os mecanismos subjacentes a este efeito benéfico da inibição ROK não estão claros, mas podem estar relacionados tanto com a regulação da permeabilidade endotelial quanto com a migração de monócitos pela ROK. Isto é, a hiperatividade da ROK tem sido implicada em várias condições patológicas, incluindo o aumento da permeabilidade transendotelial (talvez secundária a uma maior atividade da actomiosina), ao passo que foi demonstrado que a inibição da ROK diminui a migração transendotelial de monócitos e neutrófilos.

Propriedades Biofísicas do Músculo Liso

Relação Comprimento-Tensão

O músculo liso contém grandes quantidades de tecido conjuntivo composto por fibrilas distensíveis de elastina e fibrilas não distensíveis de colágeno. Uma vez que esta matriz extracelular pode suportar elevadas forças de distensão ou de cargas, ela é responsável pela curva comprimento-tensão passiva medida em tecidos relaxado. Esta capacidade da matriz também limita o volume do órgão.

Quando os comprimentos são normalizados ao comprimento ideal para o desenvolvimento de força (i. e., L_0), as curvas de comprimento-tensão dos músculos liso e esquelético são muito semelhantes (Fig. 14.15; Cap. 12). No entanto, as curvas de comprimento-tensão dos músculos estriado e liso diferem quantitativamente. Por exemplo, as células musculares lisas encurtam-se mais do que as células do músculo esquelético. Além disso, o músculo liso é caracteristicamente apenas parcialmente ativado, e a força isométrica de pico atingido varia com o estímulo. No músculo esquelético, o estímulo (i. e., o potencial de ação) sempre produz uma contração muscular total. O músculo liso pode gerar uma força ativa comparável à

do músculo esquelético, mesmo que o músculo liso contenha somente um quarto da miosina do músculo esquelético. Isto não implica que as pontes cruzadas no músculo liso tenham uma maior capacidade de geração de força. Ao contrário, é mais provável que as pontes cruzadas no músculo liso estejam na configuração ligada de geração de força por causa da sua cinética de ciclagem lenta.

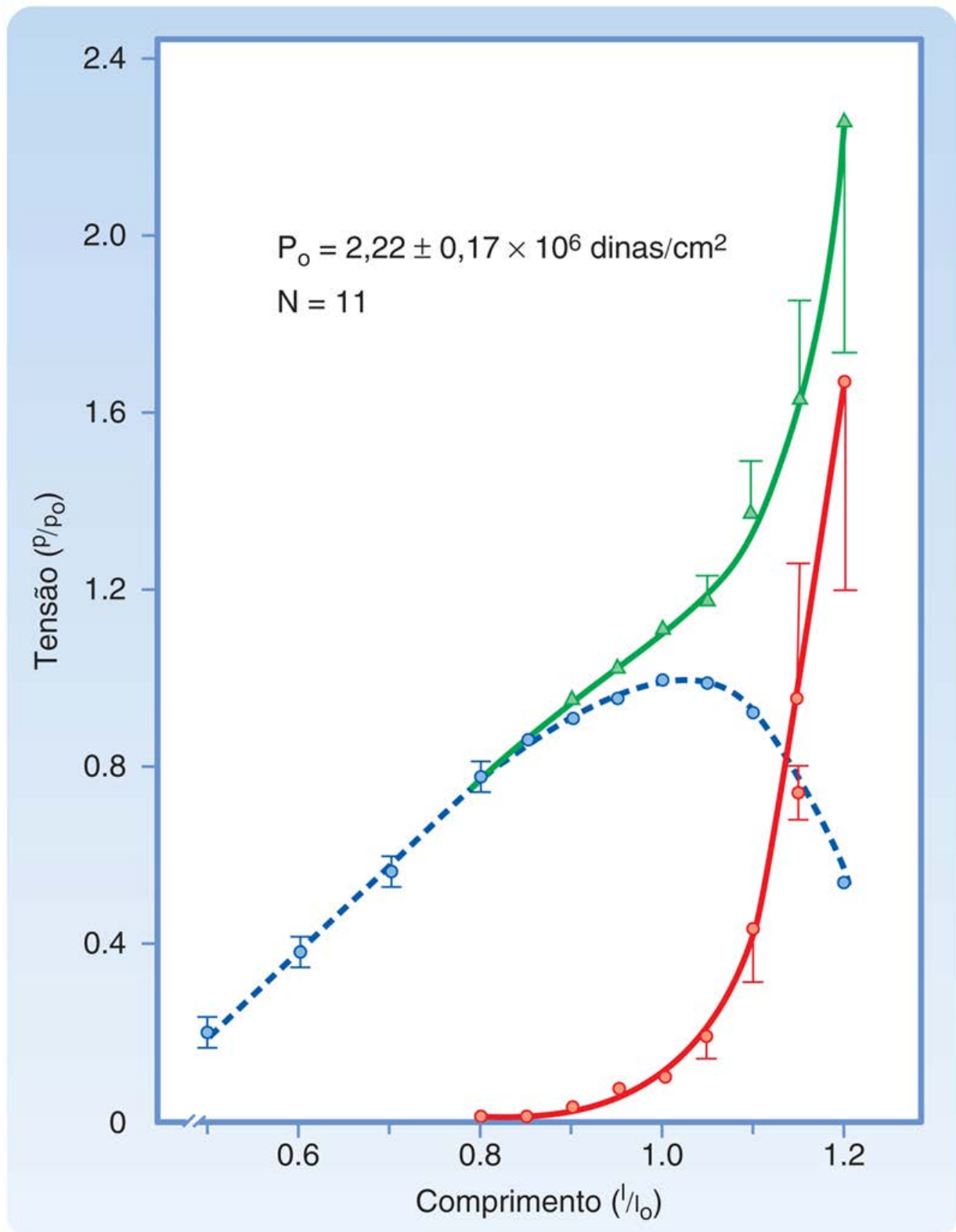
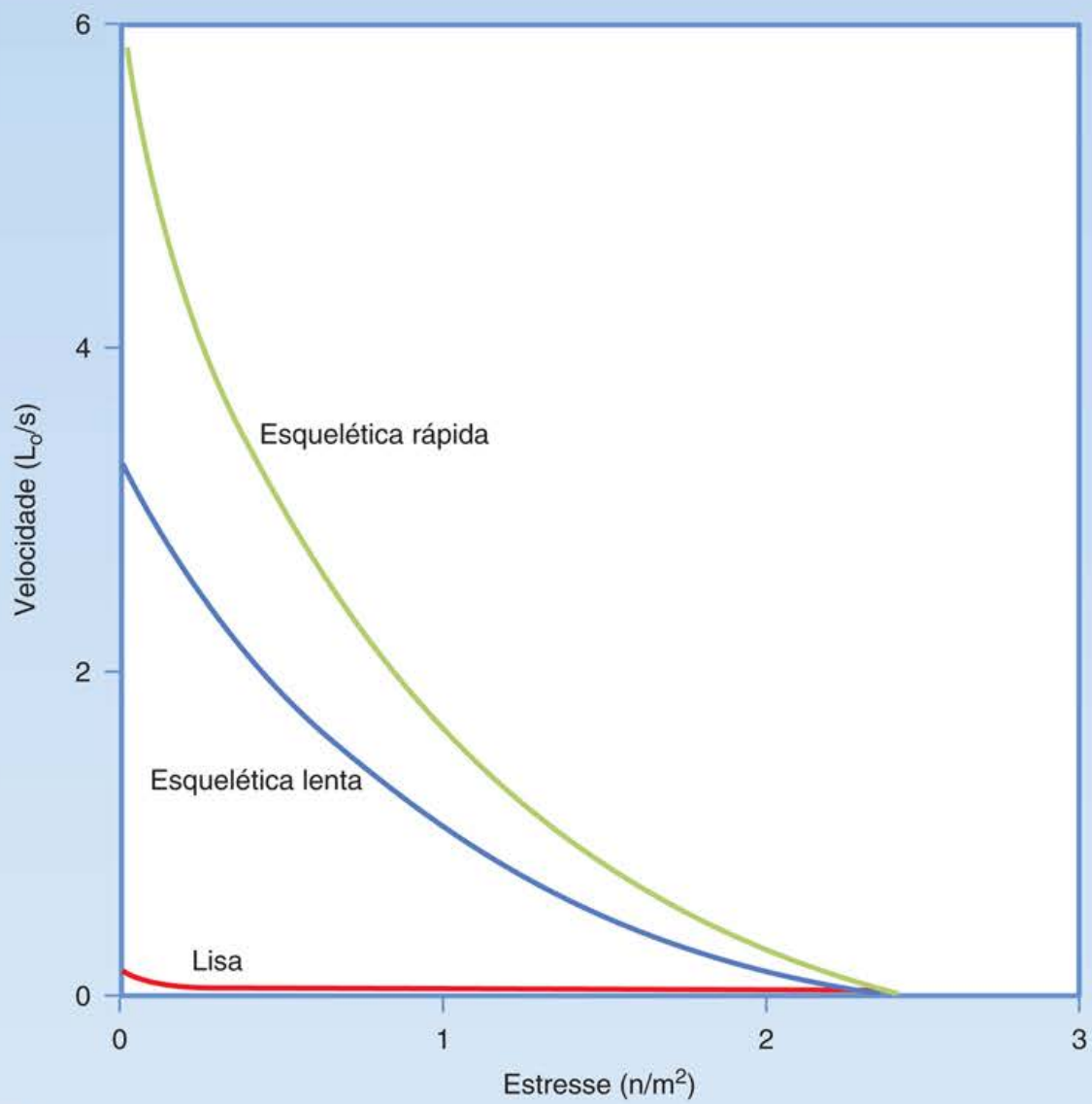


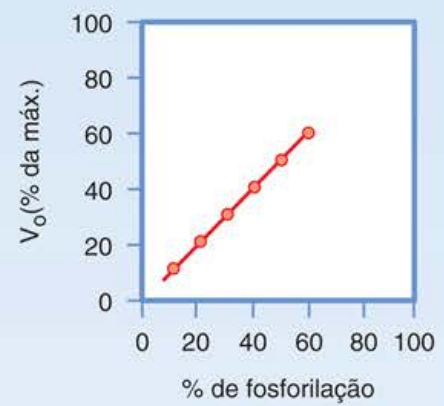
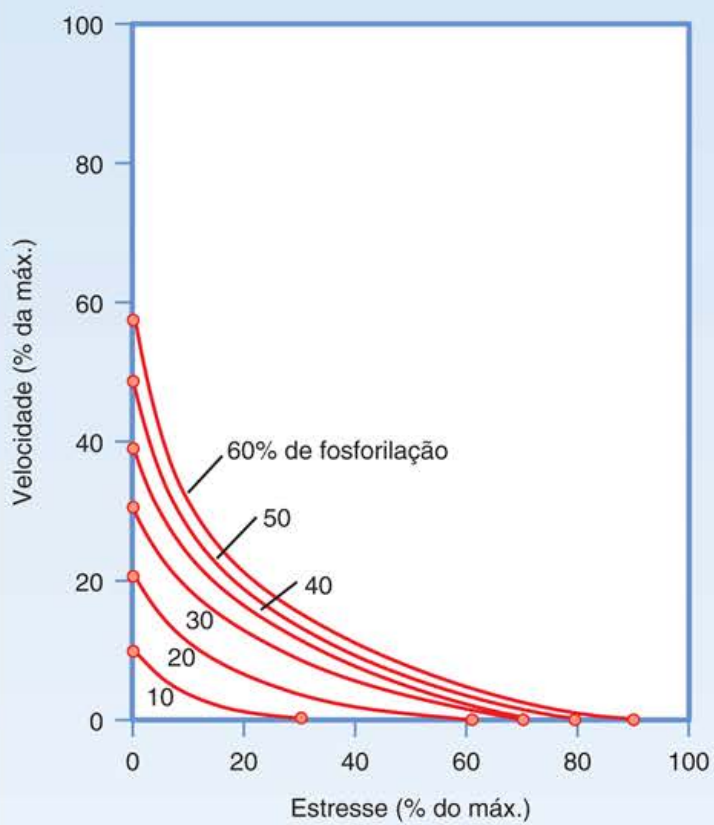
FIG. 14.15 A contração dependente do comprimento do músculo liso mostra uma resposta em forma de sino semelhante à observada no músculo esquelético. As tiras de músculo liso foram obtidas da artéria carótida de um porco. A contração foi induzida pela despolarização do potássio. O comprimento ótimo do músculo (L_0) foi determinado graficamente como o comprimento no qual a tensão máxima (P_0) foi desenvolvida. Círculos vermelhos, tensão passiva; círculos azuis, tensão ativa; triângulos, tensão total. (De Herlihy JT, Murphy RA, Circ. Res. 1973, 33: 275-283.)

Os músculos lisos e estriados exibem uma dependência hiperbólica de redução de velocidade sob carga. No entanto, as velocidades de contração são muito mais lentas no músculo liso do que no músculo estriado. Um fator que fundamenta estas baixas velocidades é que a isoforma da miosina nas células de músculo liso tem uma menor atividade da ATPase.

As células do músculo esquelético têm uma curva de força-velocidade em que as velocidades de encurtamento são determinadas apenas pela carga e pela isoforma da miosina (Cap. 12). Em contraste, no músculo liso, tanto a força quanto a velocidade de encurtamento, que refletem o número de ciclos de pontes cruzadas e as suas taxas de ciclagem, variam. Quando a ativação do músculo liso é alterada, por exemplo, por diferentes frequências de estimulação de nervos ou concentrações de hormônios alteradas, uma “família” de curvas de estresse de velocidade pode ser derivada (Fig. 14.16). Isto implica que ambas as taxas de ciclagem de ponte cruzada e o número de pontes cruzadas ativas no músculo liso são reguladas de alguma forma, o que contrasta com o músculo estriado. Esta diferença é devida a um sistema regulador que depende da fosforilação de pontes cruzadas, que, por sua vez, depende da $[Ca^{++}]$ mioplasmática. Uma vez que a fosforilação da cadeia leve de miosina é necessária para a interação actina-miosina no músculo liso, é esperada uma dependência da força máxima em relação ao grau de fosforilação da miosina (i. e., a fosforilação de mais moléculas de miosina resulta em mais interações actina-miosina e, portanto, mais força gerada). A variação na velocidade máxima de encurtamento como uma função do grau de fosforilação da miosina pode refletir a desfosforilação da cadeia leve de miosina enquanto a miosina ainda está ligada à actina, retardando, assim, a taxa de destacamento (i. e., o latch state) a baixos níveis de fosforilação. Nos níveis mais elevados de fosforilação, a probabilidade de latch state iria ser reduzida e as pontes cruzadas de miosina seriam liberadas mais rapidamente a partir da actina, obtendo-se, assim, uma maior velocidade de encurtamento em todas as cargas (Fig. 14.16B).



A



C



FIG. 14.16 A, Curvas de força-velocidade para células musculares humanas esqueléticas e lisas, rápidas e lentas. B, Os músculos lisos têm relações variáveis de força-velocidade que são determinadas pelo nível de fosforilação de pontes cruzadas estimulada por Ca^{++} . C, As velocidades máximas de encurtamento sem carga (V_0), que representa as interseções nas ordenadas em B) são diretamente dependentes da fosforilação de pontes cruzadas pela CCLM. D, A força ativa/estresse (intersecção da abscissa em B) sobe rapidamente com a fosforilação; a tensão quase máxima pode ser gerada com apenas 20% a 30% das pontes cruzadas no estado fosforilado.

Pontos-Chave

1. As células musculares lisas unem-se através de diversos tipos de junções que desempenham papéis mecânicos e de comunicação. Estas ligações são essenciais nas células que devem contrair-se de maneira uniforme.
2. O sarcolema desempenha um papel importante no movimento do Ca^{++} entre o fluido extracelular e o mioplasma. O sarcolema do músculo liso contém numerosas cavéolas que contribuem para a regulação da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e também parecem servir como um suporte para as moléculas sinalizadoras. O retículo sarcoplasmático (RS) contém um estoque intracelular de Ca^{++} que pode ser mobilizado para aumentar de maneira transitória a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática. A $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática é dependente do Ca^{++} extracelular. Os transportadores no sarcolema que regulam a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática são os canais de Ca^{++} mediados por receptores, os canais de Ca^{++} regulados por voltagem, a ATPase de Ca^{++} , e o antiportador $3\text{Na}^+-1\text{Ca}^{++}$. O RS também regula a $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática. Os canais de Ca^{++} no RS abrem-se em resposta às substâncias químicas. Os neurotransmissores ou hormônios que atuam através de receptores no sarcolema podem ativar a fosfolipase C (PLC), gerando o segundo mensageiro inositol 1,4-trifosfato (IP3). O IP3, então, ativa os canais de Ca^{++} regulados por IP3 no RS. Muitos agonistas que ativam a PLC através de receptores acoplados à proteína G também ativam a cascata de sinalização da quinase RhoA/Rho (ROK), aumentando, assim, a sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca^{++} . O RS do músculo liso também contém canais de Ca^{++} regulados por Ca^{++} (receptor de rianodina [RyR]). O Ca^{++} é reabsorvido para o RS através da SERCA (ATPase de Ca^{++} do retículo endoplasmático sarcoplasmático).
3. Os músculos lisos contêm unidades contráteis que consistem em pequenos grupos de filamentos grossos de miosina que se interdigitam com grande número de filamentos finos ligados denominados corpos densos ou áreas de membrana densa, sendo essas estruturas equivalentes à linha Z do músculo esquelético. Não há estrias evidentes. A contração é causada por um mecanismo de deslizamento de filamento-ponte cruzada.
4. A contração de músculo liso é dependente tanto da liberação de Ca^{++} a partir do RS quanto da entrada de Ca^{++} através do sarcolema. O músculo liso não tem troponina. A fosforilação de pontes cruzadas por uma quinase de cadeia leve de miosina (CCLM) dependente de Ca^{++} é necessária para a ligação com o filamento fino. A desfosforilação de uma ponte cruzada ligada por uma fosfatase de miosina (MP) retarda as suas taxas de ciclagem. A $[\text{Ca}^{++}]$ mioplasmática elevada aumenta a razão entre a atividade da MP e da CCLM, resultando em mais pontes cruzadas fosforiladas ao longo de um ciclo. Isto aumenta as velocidades de encurtamento.
5. A atividade do músculo liso é controlada por nervos (principalmente autonômicos), hormônios circulantes, substâncias sinalizadoras geradas localmente, junções com outras células de músculo lisas, e mesmo junções com outras células musculares não lisas. Muitos hormônios/agonistas aumentam a sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca^{++} reduzindo a atividade da MP e reciprocamente aumentando a atividade da CCLM a uma dada concentração intracelular de $[\text{Ca}^{++}]$. A ativação da cascata de sinalização RhoA/ROK contribui para esta inibição da MP e estimulação da CCLM, e, portanto, contribui para o aumento da sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca^{++} . O músculo liso também tem uma capacidade intrínseca para responder ao estiramento, o que é importante para a autorregulação do fluxo sanguíneo para vários tecidos.
6. A resposta à estimulação sustentada ou tônica é uma contração rápida seguida pela manutenção prolongada de força com taxas de ciclagem de ponte cruzada e consumo de ATP reduzidos. Este comportamento, chamado de latch state, é vantajoso para os músculos que podem ter de suportar uma força externa contínua, tais como os vasos sanguíneos, que devem ser capazes de suportar a pressão do sangue. Durante o latch state, o ATP é consumido em menos do que 1/300 da taxa necessária para manter a mesma força no músculo esquelético.
7. As relações comprimento-tensão, relações hiperbólicas de velocidade-carga, as curvas de saída de energia, e a capacidade para resistir a cargas aplicadas são comparáveis às do músculo esquelético. As velocidades de encurtamento e as taxas de consumo de ATP são muito baixas no músculo liso, em conformidade com a expressão de uma isoforma de miosina com baixa atividade. Os músculos lisos também têm a capacidade incomum de alterar as relações velocidade-estresse, o que reflete a regulação tanto no número de pontes cruzadas ativas (força determinante) quanto nas suas taxas de ciclagem médias para uma determinada carga (determinação da velocidade).
8. O músculo liso também sintetiza e secreta proteínas, tendo um papel importante na formação de uma vasta quantidade de matriz extracelular que rodeia e liga as células. A hipertrofia celular ocorre em resposta às

necessidades fisiológicas, e as células musculares lisas retêm o potencial para se dividir.

Leituras Adicionais

- Burnstock G, Ralevic V. Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2014;66:102–192.
- Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.* 2015;95:549–601.
- Longden TA, et al. Ion channel networks in the control of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:492–512.
- Momotani K, Somlyo AV. p63RhoGEF: a new switch for G q-mediated activation of smooth muscle. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22:122–127.
- Roberts OL, Dart C. cAMP signalling in the vasculature: the role of Epac (exchange protein directly activated by cAMP). *Biochem Soc Trans.* 2014;42:89–97.
- Schlossmann J, Desch M. IRAG and novel PKG targeting in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H672–H682.
- Shimokawa H, et al. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016;118:352–366.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev.* 2003;83:1325–1358.
- Spinelli AM, Trebak M. ORAI channel-mediated Ca²⁺ signals in vascular and airway smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310:C402–C413.
- Tinker A, et al. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2014;171:12–23.

SEÇÃO 4

O Sistema Cardiovascular

Achilles J. Pappano

Withrow Gil Wier

Capítulo 15: Visão Geral da Circulação

Capítulo 16: Elementos da Função Cardíaca

Capítulo 17: Propriedades da Vasculatura

Capítulo 18: Regulação do Coração e dos Vasos

Capítulo 19: Controle Integrado do Sistema Cardiovascular

Visão Geral da Circulação

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder às seguintes questões:

1. Como o arranjo de coração e vasos permite o fluxo unidirecional de sangue bem oxigenado por todo o corpo?
2. Qual é a vantagem da relação recíproca entre velocidade de fluxo sanguíneo e área transversal vascular?
3. Como composições diferentes (músculo liso, tecido fibroso e elástico) de vasos sanguíneos contribuem para suas respectivas funções?

O sistema circulatório transporta e distribui substâncias essenciais aos tecidos e remove subprodutos metabólicos. Esse sistema participa também em mecanismos homeostáticos como a regulação da temperatura do corpo, a manutenção do equilíbrio de fluidos, e o ajuste de O_2 e do suprimento de nutrientes em vários estados fisiológicos. O sistema cardiovascular, que realiza essas tarefas, é composto por uma bomba (o coração), uma série de tubos de distribuição e de coleta (vasos sanguíneos), e uma extensa rede de vasos finos (capilares) que permitem a troca rápida entre os tecidos e os canais vasculares. Em todo o corpo, os vasos sanguíneos são preenchidos por um fluido heterogêneo (sangue) que é essencial para os processos de transporte executados pelo coração e pelos vasos sanguíneos. Este capítulo apresenta uma visão geral e funcional do coração e dos vasos sanguíneos, cujas funções são analisadas com mais detalhes nos capítulos subsequentes.

O Coração

O coração consiste em duas bombas em série: uma que propela o sangue pelos pulmões para a troca de O_2 e CO_2 (a circulação pulmonar) e a outra que propela o sangue para todos os outros tecidos do corpo (a circulação sistêmica). O sangue flui pelo coração em apenas uma direção (unidirecional). O fluxo unidirecional através do coração é realizado devido a um apropriado arranjo de válvulas cardíacas. Embora o débito cardíaco seja intermitente, o fluxo contínuo para os tecidos do corpo (periferia) ocorre graças à distensão da aorta e de suas ramificações durante a contração ventricular (sístole) e pela retração elástica das paredes das grandes artérias com propulsão do sangue para a frente durante o relaxamento ventricular (diástole).

O Circuito Cardiovascular

Na circulação normal, o volume total de sangue é constante e um aumento do volume sanguíneo em uma área deve ser acompanhado por uma redução em outra. Entretanto, a distribuição do sangue circulante para as diferentes regiões do corpo é determinada pelo débito do ventrículo esquerdo e pelo estado contrátil dos vasos de resistência (arteríolas) dessas regiões. O sistema circulatório é composto de tubos dispostos em série e em paralelo (Fig. 15.1). Esse arranjo, o qual é discutido em capítulos subsequentes, tem implicações importantes em termos de resistência, fluxo e pressão nos vasos sanguíneos.

Veias

Artérias

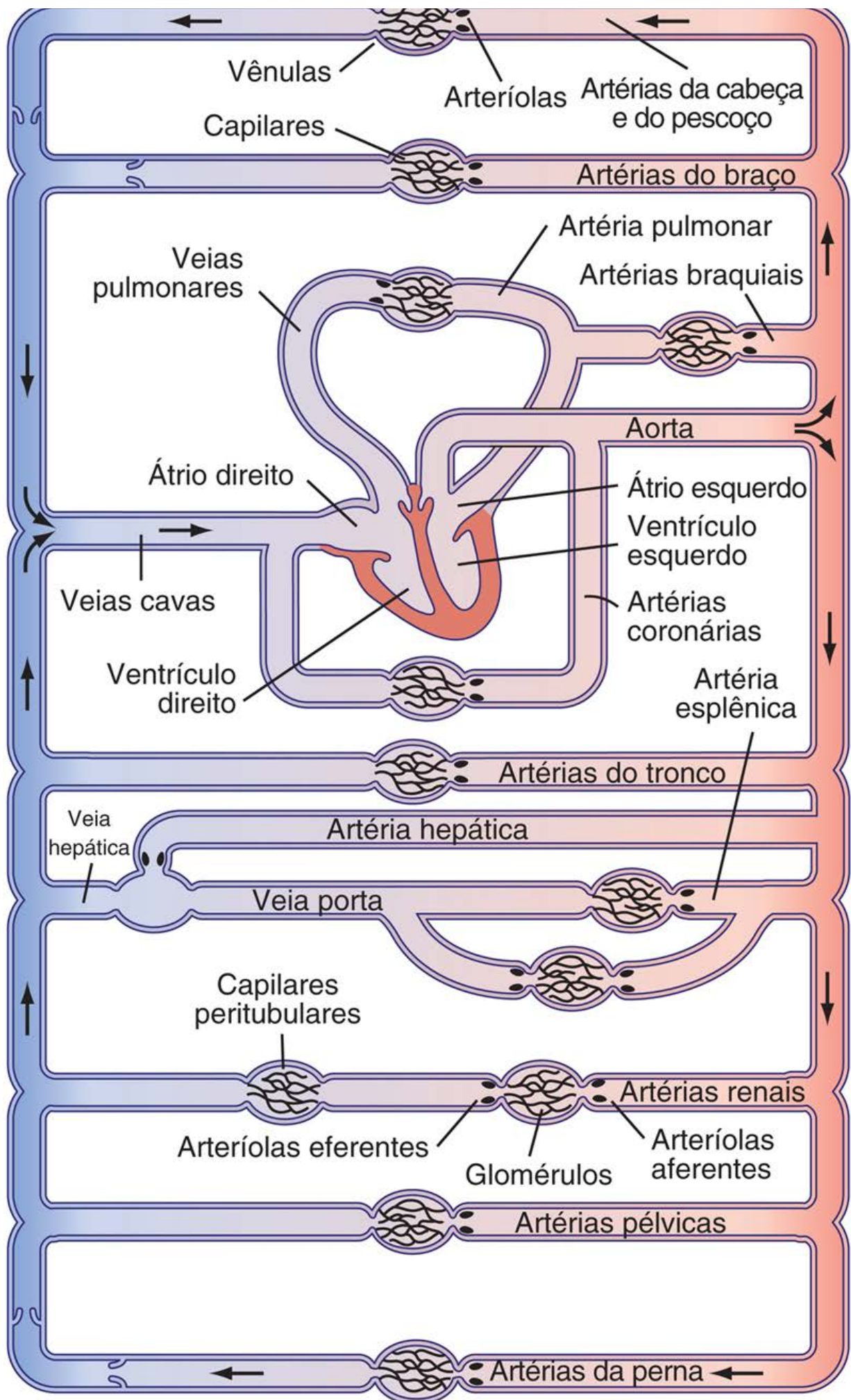


FIG. 15.1 Diagrama Esquemático da Distribuição em Paralelo e em Série dos Vasos que Constituem o Sistema Circulatório. Os leitos capilares estão representados pelas finas linhas que conectam as artérias (à direita) com

as veias (à esquerda). As estruturas mais grossas em forma côncava próximas aos leitos capilares representam as arteríolas (vasos de resistência). (Redesenhado de Green HD. Em: Glasser O [ed.]. Medical Physics. Vol 1, Chicago: Year Book; 1944.)

O sangue entra no ventrículo direito via átrio direito e é bombeado por meio do sistema arterial pulmonar sob pressão média aproximada de um sétimo da medida nas artérias sistêmicas. Em seguida, o sangue passa pelos capilares pulmonares, onde o CO_2 é liberado do sangue e o O_2 é captado. O sangue rico em O_2 retorna ao átrio esquerdo via veias pulmonares, onde é bombeado pelo ventrículo para a periferia, completando o ciclo.

Vasos Sanguíneos

O sangue flui rapidamente pela aorta e por suas ramificações arteriais. À medida que essas ramificações se aproximam da periferia, elas se estreitam e suas paredes tornam-se mais finas. Histologicamente, elas também mudam. A aorta é uma estrutura predominantemente elástica, mas as artérias periféricas tornam-se mais musculares até que, nas arteríolas, a camada muscular predomina (Fig. 15.2).

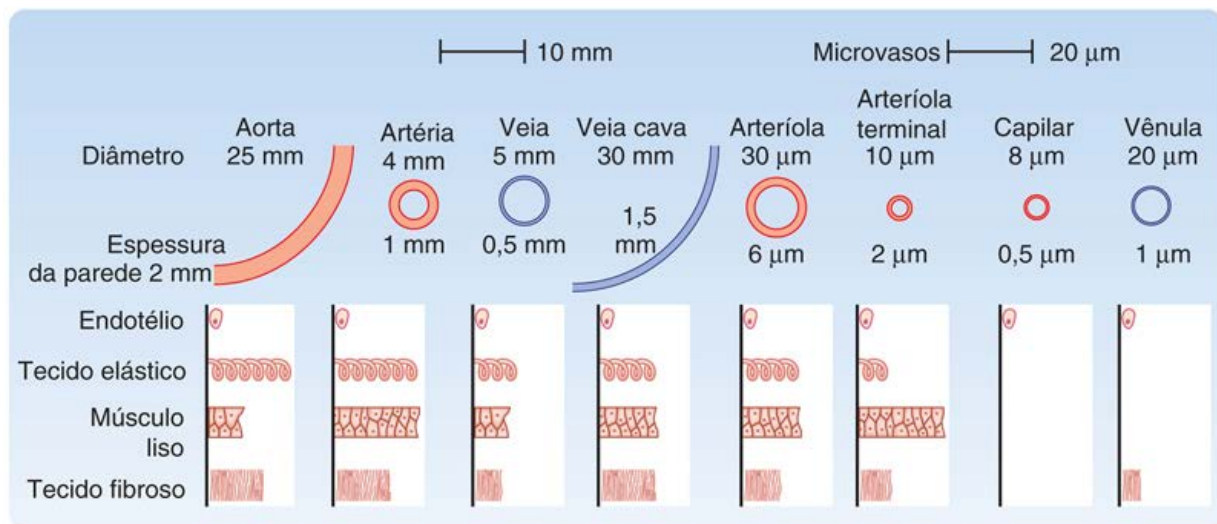


FIG. 15.2 Diâmetro Interno, Espessura da Parede e Quantidades Relativas dos Principais Componentes das Paredes dos Vários Vasos Sanguíneos que Constituem o Sistema Circulatório. Os cortes transversais dos vasos não foram desenhados em escala em razão da enorme diferença de diâmetro da aorta e das veias cava com relação aos capilares. (Redesenhado de Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev.* 1954;34:619.)

Nas grandes artérias a resistência ao atrito é relativamente pequena e as pressões são apenas levemente menores que as da aorta. As artérias pequenas, por outro lado, oferecem resistência moderada ao fluxo sanguíneo. Essa resistência atinge seu nível máximo nas arteríolas, as quais às vezes são conhecidas como as “torneiras” do sistema vascular. Por isso, a queda de pressão é maior no segmento terminal das pequenas artérias e das arteríolas (Fig. 15.3). Os ajustes no grau de contração do músculo circular desses pequenos vasos permitem a regulação do fluxo sanguíneo para os tecidos e ajudam no controle da pressão arterial.

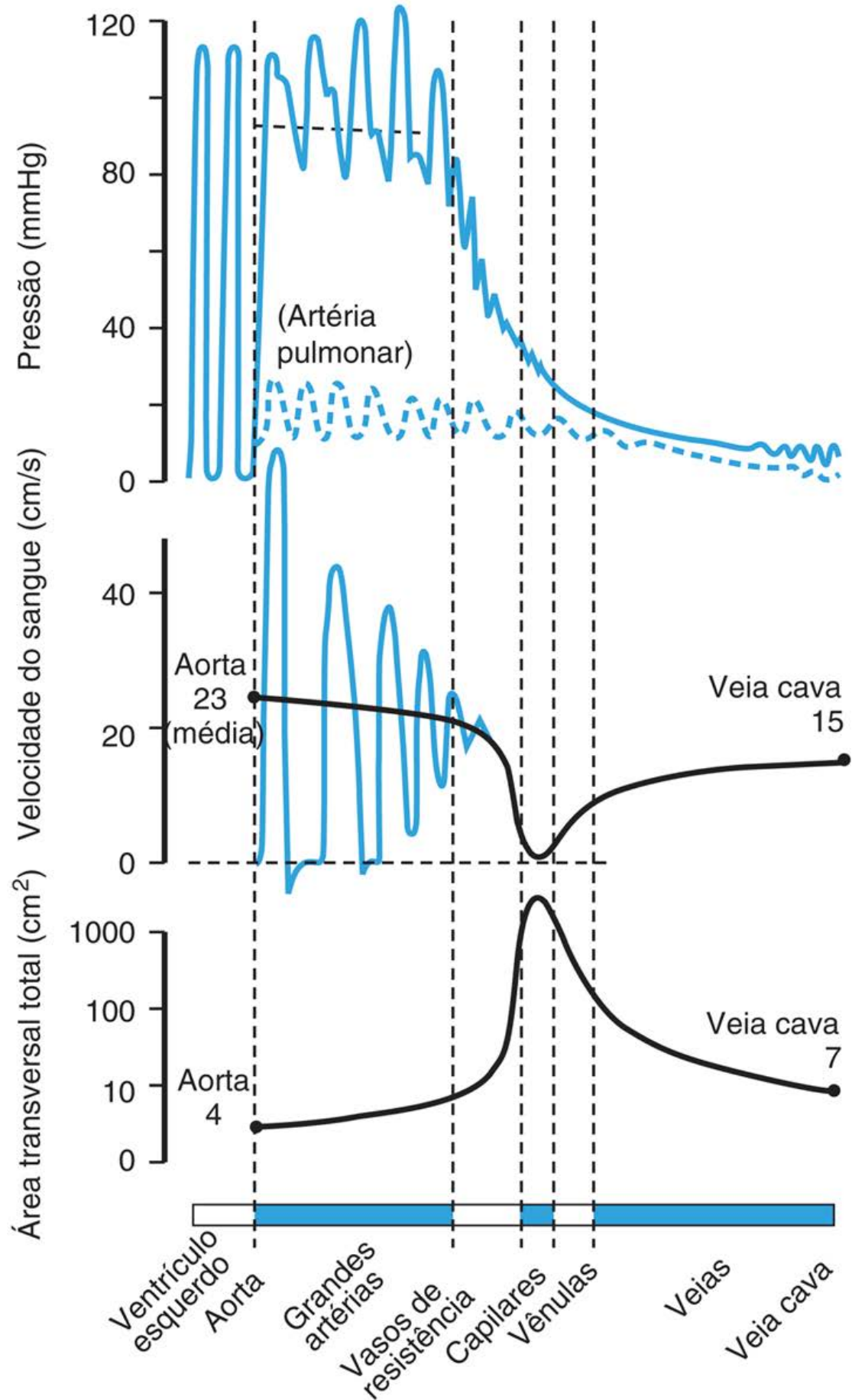


FIG. 15.3 Pressão Física, Velocidade de Fluxo e Área Transversal da Circulação Sistêmica.

Os aspectos importantes são a maior queda da pressão nas pequenas artérias e arteríolas, a relação inversa entre velocidade de fluxo sanguíneo e área transversal, e entre a área transversal máxima e a taxa de fluxo mínima nos capilares. (Cortesia de Levick JR. An Introduction to Cardiovascular Physiology. 5ª ed. London: Hodder Arnold; 2010.)

Além da redução na pressão ao longo das arteríolas, o fluxo sanguíneo passa de pulsátil para contínuo (Fig. 15.3). O fluxo arterial pulsátil, causado pela ejeção intermitente de sangue pelo coração, é amortecido no nível capilar por uma combinação de dois fatores: a distensibilidade das grandes artérias, e a resistência ao atrito nas pequenas artérias e arteríolas.

Cada arteríola dá origem a vários capilares. A área transversal total do leito capilar é muito grande, apesar da área transversal de cada capilar ser menor que a de cada arteríola. Como resultado, a velocidade do fluxo sanguíneo torna-se muito lenta nos capilares (Fig. 15.3), o que é análogo à redução da velocidade do fluxo nas regiões mais largas de um rio. As condições encontradas nos capilares são ideais para a troca de substâncias capazes de se difundir entre sangue e tecido, pois os capilares consistem em tubos curtos com paredes com espessura de uma célula e neles a velocidade do fluxo é baixa.

Em seu retorno ao coração, o sangue vindo dos capilares passa pelas vênulas e, em seguida, por veias de calibre cada vez maior. Dentro desses vasos, a pressão diminui progressivamente até o sangue atingir o átrio direito (Fig. 15.3). Próximo ao coração, o número de veias diminui, a espessura e a composição das paredes venosas alteram-se (Fig. 15.2), a área transversal total dos tubos venosos diminui, e a velocidade do fluxo sanguíneo aumenta (Fig. 15.3). A velocidade do fluxo sanguíneo e a área transversal em cada nível da vasculatura são, essencialmente, imagens espelhadas (Fig. 15.3).

Os dados sobre os seres humanos (Tabela 15.1) indicam que, entre a aorta e os capilares, a área transversal total aumenta cerca de 500 vezes. O volume de sangue no sistema vascular sistêmico é maior nas veias e nas vênulas (64%). Somente 6% do volume total de sangue é encontrado nos capilares, e 14% desse volume é encontrado na aorta, nas artérias e nas arteríolas. Por outro lado, o volume sanguíneo no leito vascular dos pulmões é dividido quase igualmente entre os vasos arteriais, capilares e venosos. A área transversal das veias cavas é maior que a da aorta. Portanto, a velocidade de fluxo é mais lenta nas veias cavas que na aorta (Fig. 15.3).

Tabela 15.1

Distribuição do Volume Sanguíneo*

Localização	Volume Absoluto (mL)	Volume Relativo (%)
Circulação Sistêmica		
Aorta e grandes artérias	300	6
Pequenas artérias	400	8
Capilares	300	6
Pequenas veias	2.300	46
Grandes veias	900	18
Total	4.200	84
Circulação Pulmonar		
Artérias	130	2,6
Capilares	110	2,2
Veias	200	4
Total	440	8,8
<u>Coração (Volume Diastólico Final)</u>	360	7,2
<u>Total</u>	5.000	100

Dados de Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders: 2009.

* Valores referentes a uma mulher com 70 kg.



Na clínica

Em um paciente com hipertireoidismo (doença de Graves), o metabolismo basal é elevado e, frequentemente, está associado à vasodilatação arteriolar. Essa redução na resistência arteriolar diminui o efeito de amortecimento sobre a pressão arterial pulsátil e se manifesta como um fluxo pulsátil nos capilares, como observado nos leitos capilares das unhas de pacientes com essa doença.

Pontos-Chave

1. O sistema circulatório consiste em uma bomba (o coração), uma série de tubos de distribuição e de coleta (vasos sanguíneos), e uma extensa rede de vasos finos (capilares) que permitem a rápida troca de substâncias entre tecidos e sangue.
2. A pressão pulsátil é progressivamente amortecida pela elasticidade das paredes arteriais e pela resistência ao atrito das pequenas artérias e arteríolas, de modo que o fluxo de sangue capilar é, essencialmente, não pulsátil. A resistência ao fluxo sanguíneo e a consequente queda da pressão no sistema arterial são máximas no nível das pequenas artérias e arteríolas.
3. A velocidade do fluxo sanguíneo está inversamente relacionada com a área transversal em qualquer ponto do sistema vascular.

Leituras Adicionais

Burton AC. *Physiol Rev.* 1954;34:619.

Green HD. Glasser O, ed. *Medical Physics*, Vol. 1. Chicago: Year Book; 1944.

Levick JR. *An introduction to cardiovascular physiology*. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2010.

Elementos da Função Cardíaca

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como o potencial de ação contribui para a excitabilidade e a contração no músculo cardíaco?
2. O que é automatismo e como ele difere da excitabilidade? Como os desarranjos dessas propriedades contribuem para as arritmias?
3. Qual é a base estrutural do eletrocardiograma?
4. Como são aplicados à contração do músculo cardíaco os conceitos de pré-carga e pós-carga desenvolvidos para o músculo esquelético?
5. Qual é o papel do Ca^{++} no acoplamento excitação-contração?
6. Quais alterações ocorrem nas pressões e nos volumes atriais e ventriculares durante um ciclo cardíaco, e qual é sua relação temporal com o eletrocardiograma?
7. Como a relação entre volume diastólico final e a pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo define a lei do coração de Frank-Starling e regula a força de contração cardíaca?
8. O que é a alça de pressão-volume do ventrículo esquerdo e como ela determina as alterações na função ventricular esquerda?
9. Como é o metabolismo ligado ao consumo de O_2 e como esses processos são afetados pelas alterações no trabalho cardíaco?

Propriedades Elétricas do Coração

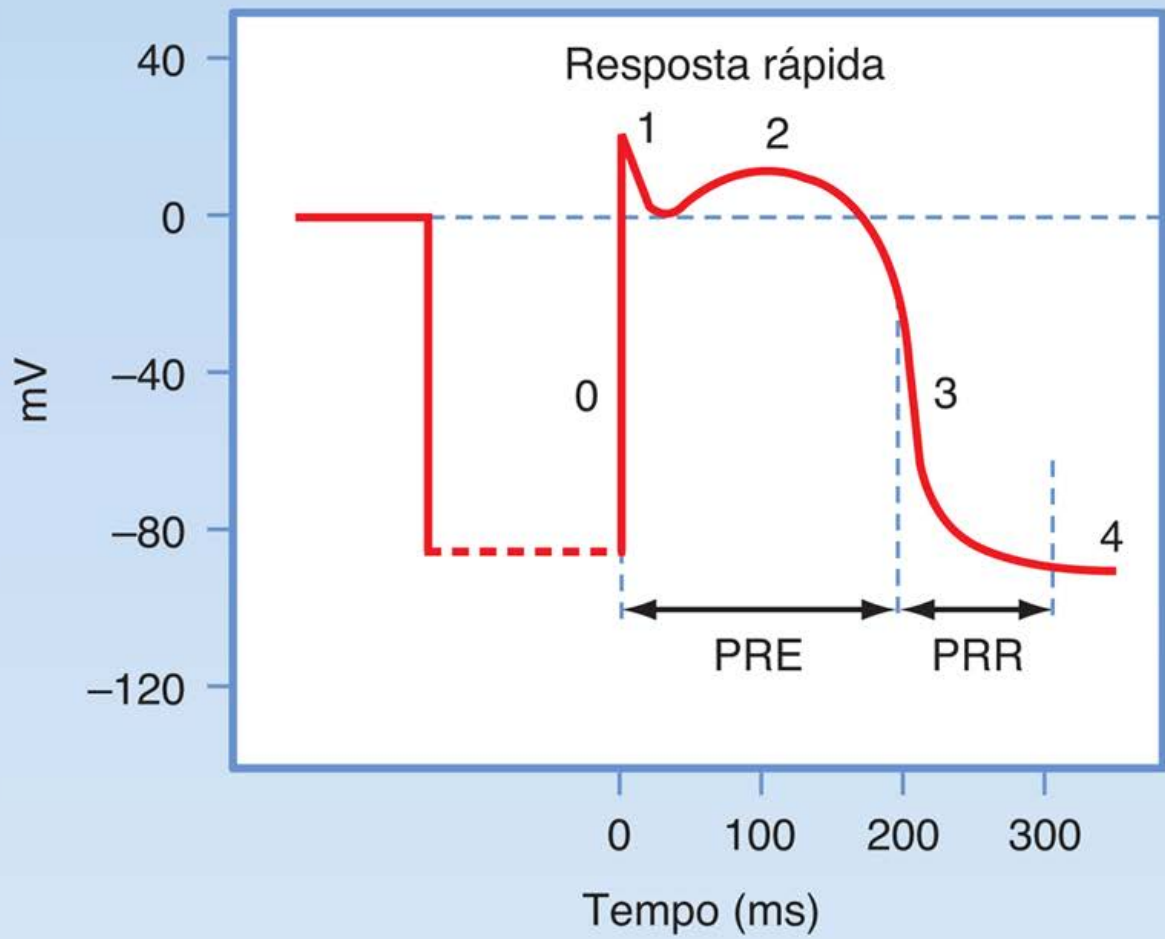
As células do coração, como os neurônios, são excitáveis e geram potenciais de ação. Esses potenciais de ação iniciam a contração e, assim, determinam a frequência cardíaca. Distúrbios na atividade elétrica podem levar a graves problemas no ritmo cardíaco que, às vezes, podem ser letais.

Nesta seção são descritas as propriedades elétricas das células cardíacas. Além disso, também é discutido como essas propriedades elétricas influenciam o eletrocardiograma (ECG). A contração como resultado das propriedades elétricas das células cardíacas será abordada em seção posterior.

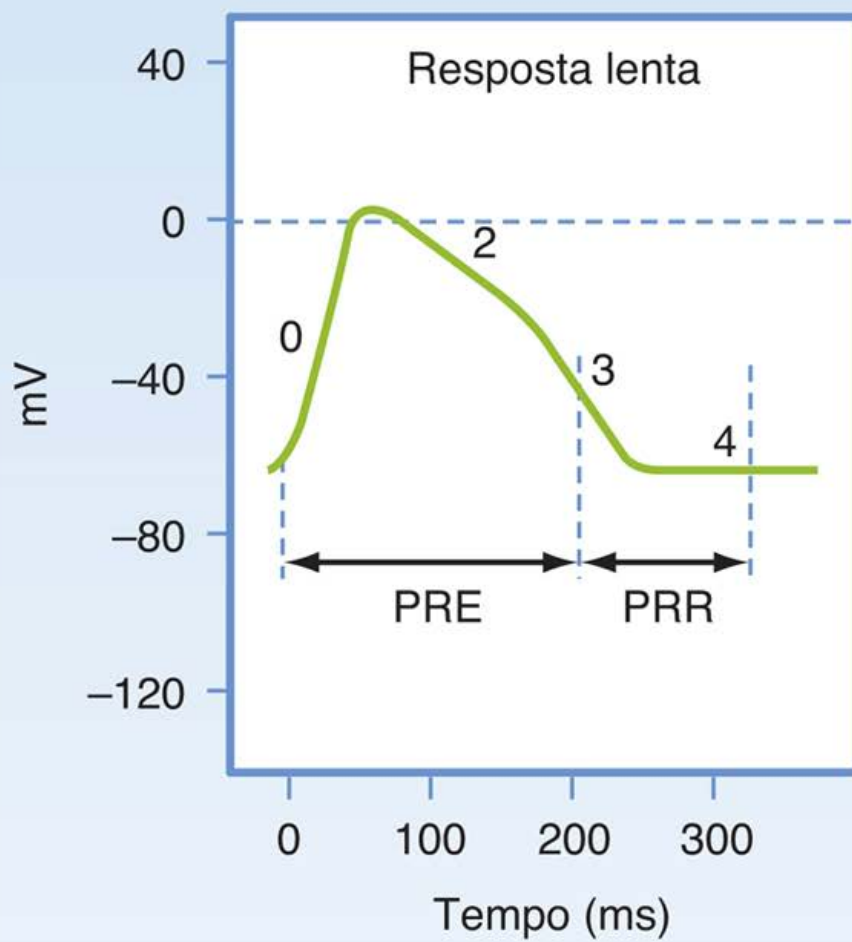
O Potencial de Ação Cardíaco

A [Figura 16.1](#) ilustra os potenciais de ação encontrados em diferentes células cardíacas. São demonstrados os dois principais tipos de potenciais de ação que ocorrem no coração. Um tipo, a resposta rápida, ocorre nos miócitos atriais e ventriculares normais e nas fibras de condução especializadas (fibras de Purkinje do coração), sendo dividido em cinco fases. A fase ascendente rápida (despolarização) do potencial de ação é designada como fase 0. Essa despolarização é seguida por um breve período de repolarização inicial (fase 1) e depois por um platô (fase 2) que persiste por cerca de 0,1 a 0,2 segundo. A membrana é então repolarizada (fase 3) até que o potencial de repouso de membrana seja novamente atingido (fase 4). A

repolarização final (fase 3) é mais lenta que a despolarização (fase 0). O outro tipo de potencial de ação, a resposta lenta, ocorre no nó sinoatrial (SA), que é a região marca-passo natural do coração, e no nó atrioventricular (AV), que é o tecido especializado na condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos. As células de resposta lenta não apresentam a fase de repolarização inicial (fase 1).



A



B

FIG. 16.1 Potenciais de Ação das Fibras Cardíacas. A, Fibras cardíacas de resposta rápida. B, Fibras cardíacas de resposta lenta. As fases dos potenciais de ação estão destacadas (consulte o texto para detalhes). O período refratário efetivo (PRE) e o período refratário relativo (PRR) também estão marcados. Observe que, em comparação com as fibras de resposta rápida, o potencial em repouso das fibras lentas é menos negativo, a despolarização (fase 0) é menos rápida, a amplitude é menor, a fase 1 está ausente, e o PRR estende-se até a fase 4 após a repolarização completa das fibras.

Outras diferenças entre as propriedades elétricas de células de resposta rápida e de resposta lenta são as descritas a seguir. O potencial de repouso de membrana (fase 4) das células de resposta rápida é consideravelmente mais negativo que o das células de resposta lenta. Além disso, a velocidade de despolarização (fase 0), a amplitude do potencial de ação e a retomada (voltagem de membrana positiva para 0 mV) são maiores nas células de resposta rápida que naquelas de resposta lenta. A amplitude do potencial de ação e a inclinação da despolarização são determinantes importantes da velocidade de propagação ao longo das fibras do miocárdio. No tecido cardíaco de resposta lenta, o potencial de ação é propagado mais lentamente e a condução tem maior chance de ser bloqueada que no tecido cardíaco de resposta rápida. A condução lenta e a tendência ao bloqueio aumentam a probabilidade de alguns distúrbios de ritmo (seção “Reentrada”).

O potencial de ação inicia a contração do miócito. A relação entre o potencial de ação e a contração de um miócito cardíaco é mostrada na [Figura 16.2](#). A despolarização rápida (fase 0) precede o início do encurtamento das fibras e a repolarização completa ocorre imediatamente antes do pico de encurtamento. O relaxamento do músculo ocorre, principalmente, durante a fase 4 do potencial de ação. A duração da contração é, em condições normais, equivalente à duração do potencial de ação.

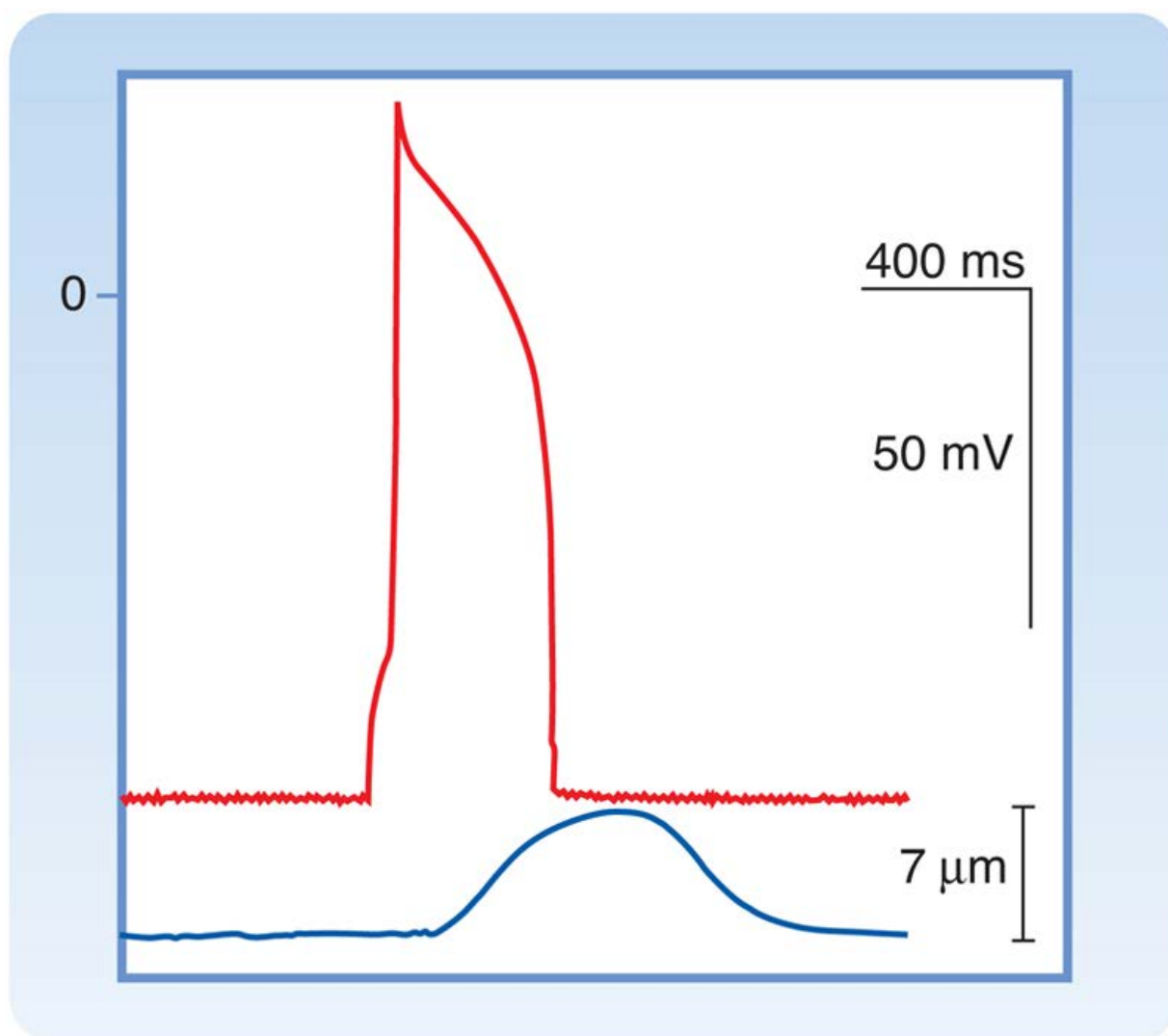


FIG. 16.2 Relação temporal entre as alterações no potencial transmembrana (traço superior) e o encurtamento da célula (traço inferior) em um único miócito ventricular. O valor do potencial de membrana 0 mV é indicado por “0”. (De Pappano A. registro não publicado, 1995.)

As várias fases do potencial de ação cardíaco estão associadas a alterações na permeabilidade da membrana celular, principalmente para os íons Na^+/K^+ e Ca^{++} . Alterações nessa permeabilidade modificam a taxa de movimento desses íons através da membrana, mudando, portanto, a voltagem dessa membrana (V_m). Tais mudanças na permeabilidade são atingidas pela abertura e pelo fechamento de canais iônicos específicos para cada íon ([Caps. 1 e 2](#)).

Como em todas as outras células do corpo, a concentração de K^+ no interior de uma célula muscular cardíaca ($[K^+]_{intracelular}$) excede a concentração fora da célula ($[K^+]_{extracelular}$). O gradiente de concentração é inverso para Na^+ e Ca^{++} . A [Tabela 16.1](#) compila as estimativas das concentrações extra e intracelulares de Na^+/K^+ e Ca^{++} e os potenciais de equilíbrio de Nernst ([Cap. 1](#), [Eq. 1.5b](#)) para esses íons.

Tabela 16.1

Concentrações Intra e Extracelulares de Íons e Potenciais de Equilíbrio em Células do Músculo Cardíaco

Íon	Concentrações Extracelulares (mmol/L)	Concentrações Intracelulares (mmol/L)*	Potencial de Equilíbrio (mV)
Na^+	145	10	71
K^+	4	135	-93
Ca^{++}	2	10^{-4}	129

Dados de Ten Eick RE, et al. Prog Cardiovas Dis. 1981;24:157.

* As concentrações intracelulares são estimativas das concentrações livres no citoplasma.

Voltagem de Membrana em Repouso

A membrana da célula em repouso tem permeabilidade relativamente alta para K^+ ; a permeabilidade para Na^+ e Ca^{++} é bem menor. Devido à existência do gradiente químico para K^+ e V_m , o K^+ tende a se difundir do interior para o exterior da célula. Qualquer difusão de K^+ que ocorra durante o potencial de repouso da membrana (durante a fase 4) ocorre, principalmente, por meio de canais de potássio específicos. Há vários tipos de canais de potássio nas membranas das células cardíacas. A abertura e o fechamento de alguns deles são regulados pela V_m , enquanto outros são controlados por um sinal químico (p. ex. a concentração extracelular de acetilcolina). O canal de potássio específico pelo qual o K^+ passa durante a fase 4 é um canal regulado por voltagem que conduz a corrente de retificação tardia de K^+ (i_{K1}), discutida posteriormente com mais detalhes. Neste momento, é necessário somente saber como essa corrente é estabelecida.

A dependência da V_m na condutância e nas concentrações intra e extracelulares de K^+ , de Na^+ e de outros íons é descrita pela equação de condutância de corda ([Cap. 2](#), [Eq. 2.7](#)). Em uma célula cardíaca em repouso, a condutância de K^+ (g_K) é cerca de 100 vezes maior que a de Na^+ (g_{Na}). Portanto, a V_m é semelhante ao potencial de equilíbrio de Nernst para K^+ . Como resultado, alterações na $[K^+]_{extracelular}$ podem alterar significativamente a V_m : a hipocalemia causa hiperpolarização e a hipercalemia causa despolarização. Por outro lado, uma vez que a g_{Na} é muito pequena na célula em repouso, alterações na $[Na^+]_{extracelular}$ não afetam significativamente a V_m .



Na clínica

Em certas condições patológicas, as respostas rápidas do músculo cardíaco podem mudar para respostas lentas. Por exemplo, na doença arterial coronariana, uma região do músculo cardíaco pode ser privada de seu suprimento sanguíneo normal. Como resultado, a $[K^+]_{intersticial}$ que cerca as células musculares afetadas aumenta, já que o K^+ é perdido pelas células inadequadamente perfundidas (ou isquêmicas). Em algumas dessas células, os potenciais de ação podem, então, ser convertidos de respostas rápidas para lentas. A conversão de uma resposta rápida para uma lenta como resultado do aumento da $[K^+]_{intersticial}$ é ilustrada na [Figura 16.13](#).

Potenciais de Ação de Resposta Rápida

Gênese da Despolarização (Fase 0)

Qualquer estímulo que despolarize abruptamente a V_m para um valor crítico (o limiar) gera um potencial de ação. As características dos potenciais de ação de resposta rápida são mostradas na [Figura 16.1A](#). A despolarização rápida (fase 0) está relacionada quase exclusivamente com o influxo de Na^+ para o interior do miócito como resultado de um aumento súbito da g_{Na} . A amplitude do potencial de ação (a alteração do potencial de membrana durante a fase 0) depende da $[Na^+]_{extracelular}$. Quando a $[Na^+]_{extracelular}$ diminui, a amplitude do potencial de ação diminui, e quando a $[Na^+]_{extracelular}$ é reduzida de seu valor normal de aproximadamente 140 mEq/L para cerca de 20 mEq/L, a célula não é mais excitável.

Quando o potencial de repouso da membrana, V_m , é subitamente despolarizado de -90 mV para o nível do limiar de aproximadamente -65 mV, as propriedades da membrana celular alteram-se dramaticamente. O Na^+ entra no miócito por meio dos canais rápidos de sódio ativados por voltagem que existem na membrana ([Fig. 5.7](#)). Esses canais podem ser bloqueados pela toxina do baiacu (tetrodotoxina). Além disso, muitos fármacos usados para tratar certos distúrbios do ritmo cardíaco (arritmias cardíacas) atuam bloqueando esses canais rápidos de sódio.

Os canais de sódio abrem-se ou são ativados muito rapidamente, (em $\approx 0,1$ ms), resultando, assim, no aumento abrupto da g_{Na} . Entretanto, uma vez abertos, esses canais são inativados (curso do tempo ≈ 1 a 2 ms) e a g_{Na} diminui rapidamente (Fig. 16.3). Os canais de sódio permanecem no estado inativo até que a membrana comece a se repolarizar. Com a repolarização, o canal passa para o estado fechado, do qual ele poderá então ser reaberto por outra despolarização da V_m até o limiar. Essas propriedades do canal de sódio são a base do período refratário do potencial de ação. Quando os canais de sódio estão no estado inativo, eles não podem ser reabertos e nenhum outro potencial de ação poderá ser gerado. Durante esse período, diz-se que a célula está em um período refratário efetivo. Isso evita uma contração contínua (tetania) do músculo cardíaco, a qual retardaria o relaxamento ventricular e, portanto, iria interferir na ação do bombeamento intermitente normal do coração. À medida que a célula se repolariza (fase 3), os canais inativados começam a passar para o estado fechado. Durante esse período, chamado de período refratário relativo, outro potencial de ação pode ser gerado, mas exigirá uma despolarização da V_m maior que a normal. Apenas quando a V_m volta ao nível de repouso (fase 4) todos os canais de sódio estarão fechados e, assim, capazes de serem reativados pela despolarização normal da V_m .

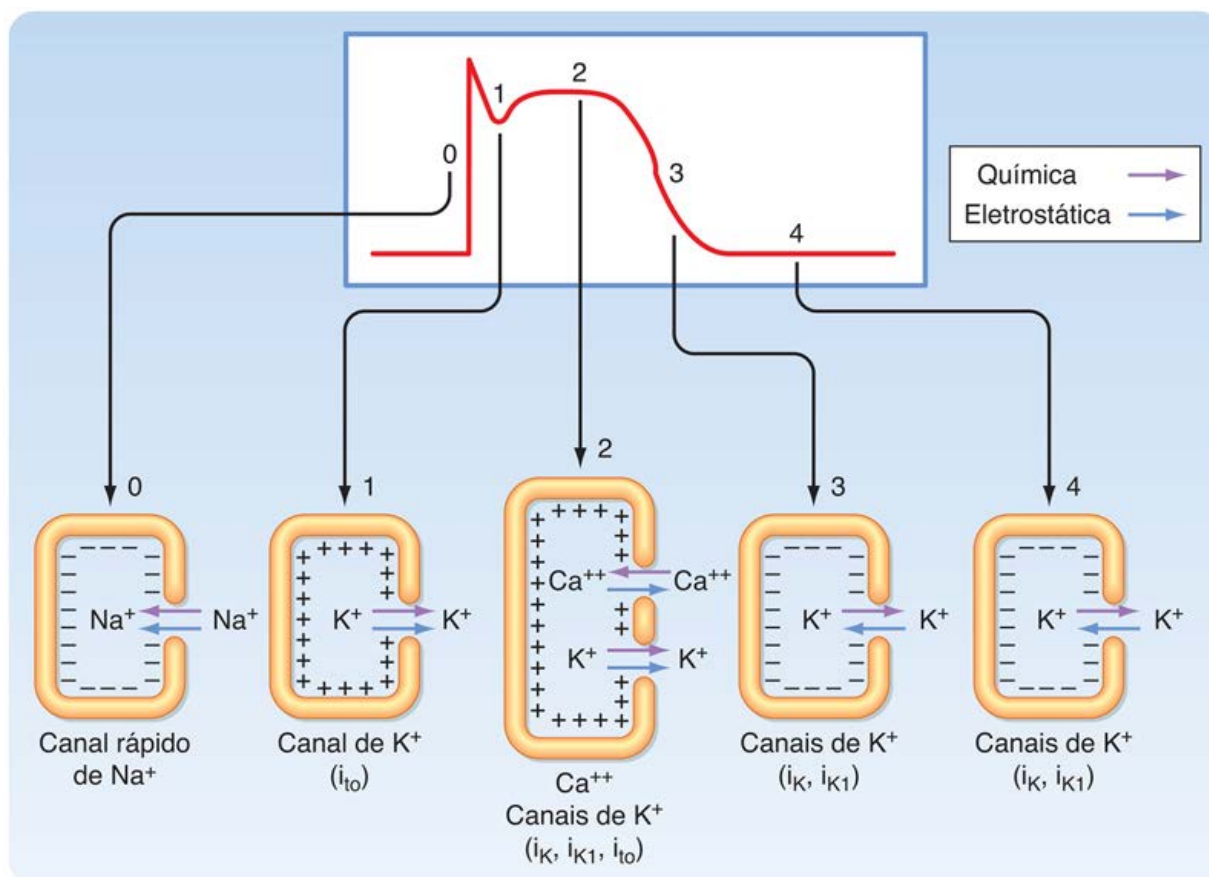


FIG. 16.3 Principais Correntes e Canais Iônicos que Geram as Várias Fases do Potencial de Ação em Uma Célula Cardíaca. Fase 0, As forças química e eletrostática favorecem a entrada de Na^+ na célula através dos canais rápidos de sódio que geram a despolarização. Fase 1, As duas forças, química e eletrostática, favorecem o efluxo de K^+ pelos canais da corrente transiente de efluxo (i_{to}) para gerar a repolarização parcial inicial. Fase 2, Durante o platô, o influxo efetivo de Ca^{++} pelos canais de cálcio é equilibrado pelo efluxo de K^+ pela corrente de retificação de efluxo (i_K), pela corrente de retificação de influxo (i_{K1}) e pelos canais i_{to} . Fase 3, As forças químicas que favorecem o efluxo de K^+ através dos canais i_K e i_{K1} predominam sobre as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K^+ através desses mesmos canais. Fase 4, As forças químicas que favorecem o efluxo de K^+ através dos canais i_K e i_{K1} excedem levemente as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K^+ por esses mesmos canais.



Ao nível celular

Uma corrente iônica através de um canal de membrana pode ser medida com a técnica de patch clamp. Os canais individuais abrem e fecham repetidamente de maneira aleatória. Esse processo está ilustrado na Figura 16.4, que mostra o fluxo de corrente através dos canais de sódio em uma célula do miocárdio. Antes do momento indicado pela seta, o potencial de membrana foi fixado em -85 mV. No momento indicado pela seta, o potencial foi subitamente alterado para -45 mV, e mantido nesse valor pelo restante do registro. A Figura 16.4 indica que, imediatamente após o potencial de

membrana ter se tornado menos negativo, um canal de sódio abriu-se (1,5 pA em amplitude), então um segundo canal de sódio também se abriu (corrente total de 3 pA a partir de ambos os canais), e depois ambos os canais fecharam-se (ou seja, a corrente voltou a 0). Ambos os canais mantiveram-se fechados por cerca de 4 ou 5 ms, e, então, abriram-se ao mesmo tempo. Em seguida, um canal fechou-se e, na sequência, o segundo canal fechou-se rapidamente. Por fim, após vários segundos, um canal abriu-se e o outro fechou-se. Daí em diante, ambos os canais permaneceram fechados pelo restante do registro, embora a voltagem da membrana tenha ficado constante em -45 mV.

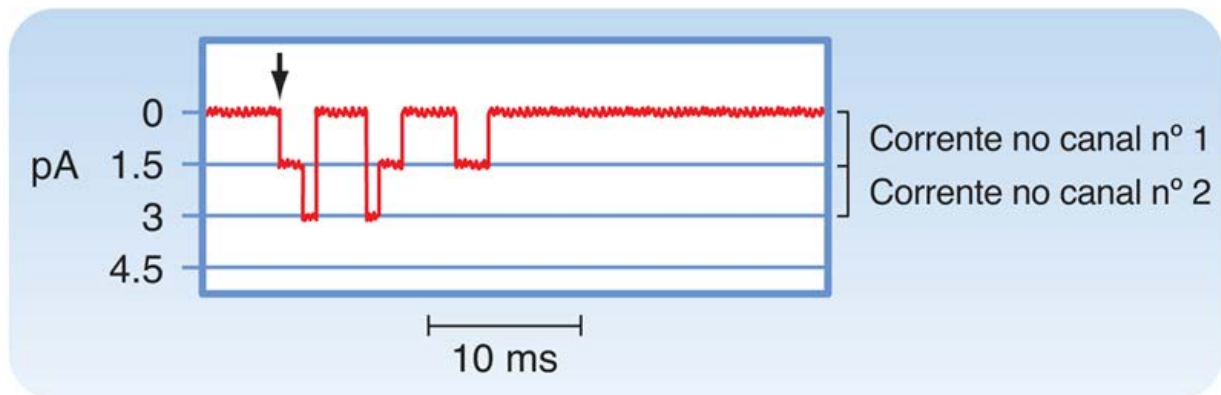


FIG. 16.4 Corrente (em Picoamperes [pA]) por Dois Canais de Sódio Individuais em Célula Cardíaca em Cultura Registrada com a Técnica Patch Clamp. A voltagem da membrana foi fixada em -85 mV; em seguida, alterada abruptamente para -45 mV no momento indicado pela seta; e mantida nesse potencial pelo restante do registro. (Redesenhado de Cachelin AB, et al. J. Physiol. 1983;340:389.)

Gênese da Repolarização Inicial (Fase 1)

Em muitas células cardíacas com platô proeminente, a fase 1 é um curto período inicial de repolarização limitada. Essa breve repolarização resulta na incisura entre o final da despolarização e o início do platô (Figs. 16.1 e 16.3). A repolarização é breve devido à ativação de uma corrente transiente de efluxo (i_{to}) causada principalmente pelo K^+ . A ativação dos canais de potássio durante a fase 1 produz um breve efluxo de K^+ da célula devido ao interior da célula ser carregado positivamente e a $[K^+]$ intracelular ser muito maior que a $[K^+]$ extracelular (Fig. 16.3). A célula é, então, breve e parcialmente repolarizada como resultado desse efluxo transitório de K^+ .

A amplitude da fase 1 varia entre as células cardíacas. Ela é proeminente em miócitos das regiões epicárdicas e mesocárdicas da parede ventricular esquerda (Fig. 16.5) e nas fibras de Purkinje ventriculares. Entretanto, a repolarização inicial é insignificante nos miócitos da região endocárdica do ventrículo esquerdo (Fig. 16.5) devido à menor densidade dos canais i_{to} nessas células. A repolarização inicial também é menos proeminente na presença de 4-aminopiridina, que bloqueia os canais de potássio responsáveis pela i_{to} .

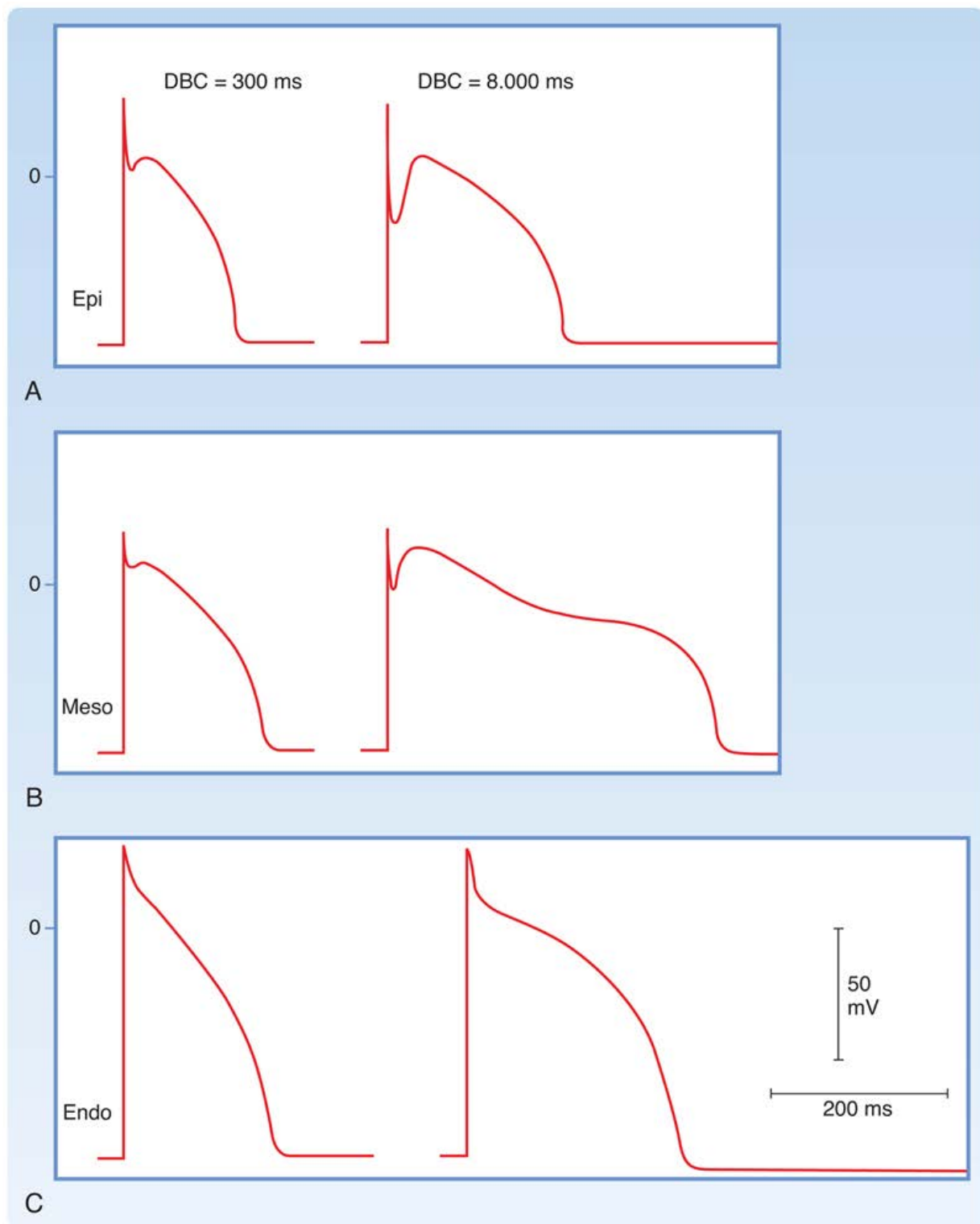


FIG. 16.5 Potenciais de ação registrados das regiões epicárdica (Epi) (A), mesocárdica (Meso) (B) e endocárdica (Endo) (C) da parede livre do ventrículo esquerdo. As preparações foram mantidas por uma duração básica do ciclo (DBC), ou seja, a intervalos entre os estímulos de 300 e 8.000 ms. O valor do potencial de membrana 0 mV é indicado por "0". (De Liu D-W, et al. *Cir Res.* 1993;72:671.)

Gênese do Platô (Fase 2)

Durante o platô do potencial de ação, o Ca^{++} penetra nas células do miocárdio por meio dos canais de cálcio (descritos no parágrafo a seguir) que são ativados e inativados muito mais lentamente que os canais de sódio de resposta rápida. Durante a parte constante da fase 2 (Figs. 16.1 e 16.3), esse influxo de Ca^{++} é contrabalançado pelo efluxo de K^+ . O K^+ sai por canais que conduzem principalmente as correntes i_{to} , i_k e i_{kl} . A corrente i_{to} é responsável pela fase 1, como descrito anteriormente, mas não está completamente inativa até que a fase 2 tenha terminado. As correntes i_k e i_{kl} são descritas mais tarde neste capítulo.

O Ca^{++} penetra na célula via canais de cálcio regulados por voltagem, os quais são ativados quando a V_m se torna progressivamente menos negativa durante a fase ascendente do potencial de ação. Dois tipos de canais de cálcio (tipo L e tipo T) foram identificados em tecidos cardíacos. Algumas de suas características importantes estão ilustradas

na [Figura 16.6](#). Os canais do tipo L são assim chamados porque, uma vez abertos, eles são lentamente inativados ([Fig. 16.6](#), painel inferior), permitindo, assim, uma corrente de Ca^{++} de longa duração. São o tipo de canal de cálcio predominante no coração, e são ativados durante a despolarização quando a V_m atinge cerca de -20 mV. Os canais do tipo L são bloqueados por antagonistas de canais de cálcio como verapamil, amlodipina e diltiazem ([Fig. 16.7](#)).

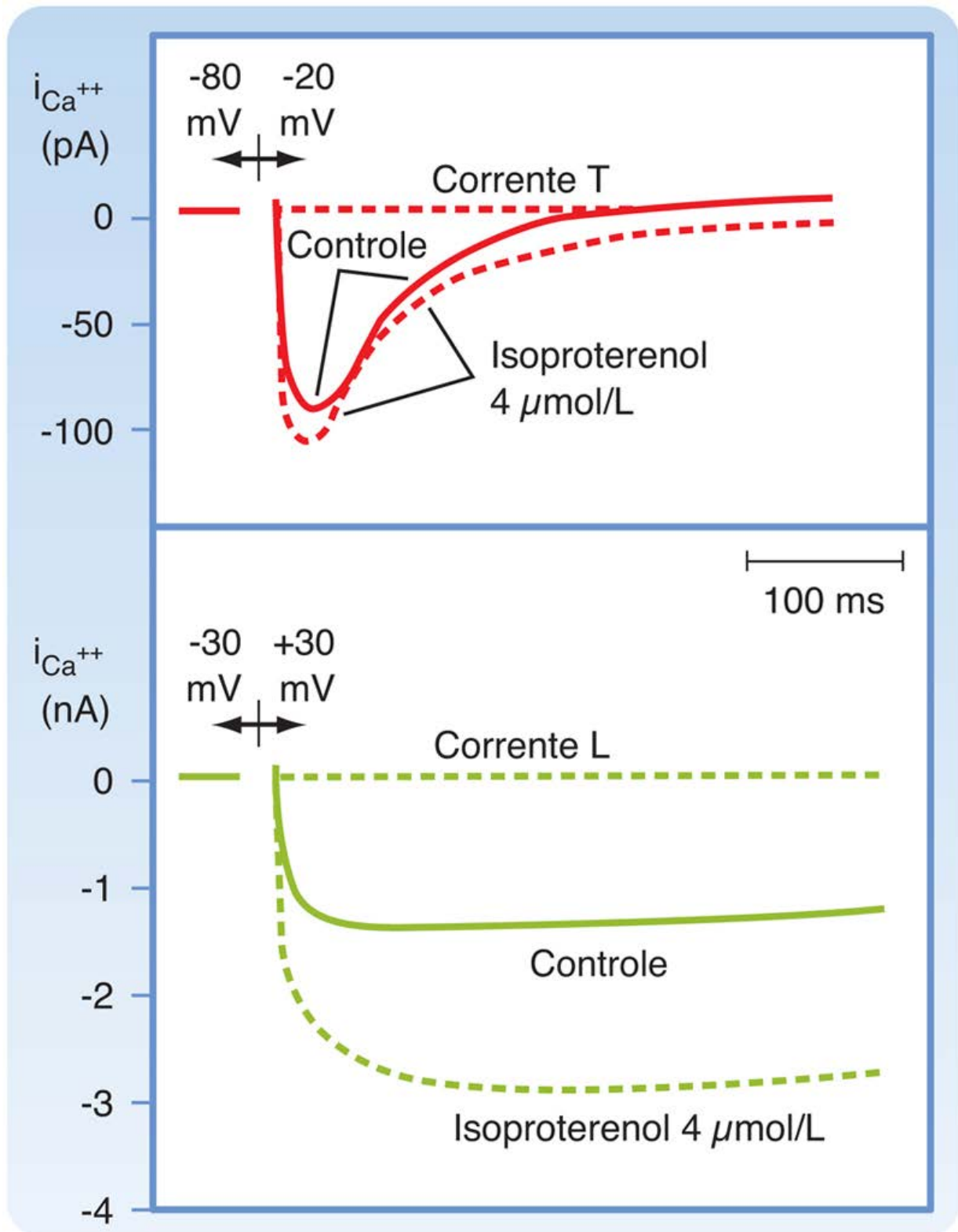


FIG. 16.6 Efeitos do Isoproterenol nas Correntes de Ca^{++} . As correntes foram conduzidas pelos canais de cálcio do tipo T (painel superior) e do tipo L (painel inferior) em miócitos atriais. Painel superior, O potencial de membrana variou de -80 para -20 mV. Painel inferior, O potencial de membrana variou de -30 para +30 mV. (Redesenhado de Bean BP, J Gen Physiol. 1985;86:1.)

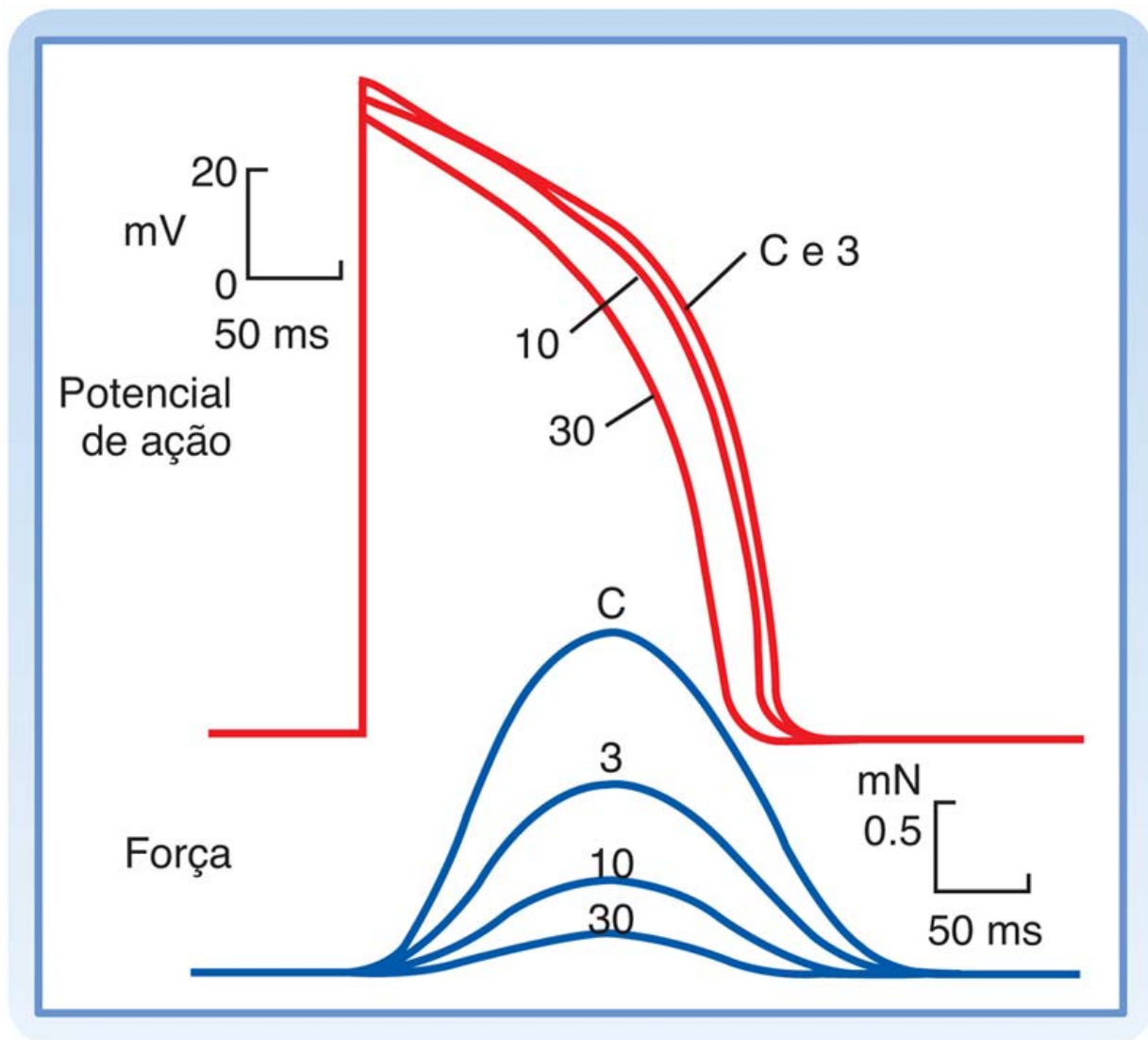


FIG. 16.7 Efeitos do diltiazem, um antagonista de canal de cálcio, nos potenciais de ação (em milivolts [mV]) e nas forças contráteis isométricas (em millinewtons [mN]) registrados em um músculo papilar in vitro. Os traçados foram registrados em condições de controle (C) e na presença do diltiazem em concentrações de 3, 10 e 30 $\mu\text{mol/L}$. (Redesenhado de Hirth C, et al. J Mol Cell Cardiol. 1983;15:799.)

Os canais de cálcio do tipo T (ou “transiente”) são muito menos abundantes no coração. Eles são ativados em potenciais de membrana mais negativos (aproximadamente -70 mV) que o potencial que ativa os canais do tipo L (-20 mV). Eles também são inativados mais rapidamente que os canais do tipo L (Fig. 16.6; compare os painéis superior e inferior).

A abertura dos canais de cálcio resulta em aumento na condutância de Ca^{++} (g_{Ca}) e na corrente de cálcio (i_{Ca}) logo após a despolarização (Fig. 16.3). Uma vez que a concentração intracelular de Ca^{++} é muito menor que sua concentração extracelular (Tabela 16.1), o aumento da g_{Ca} promove o influxo de Ca^{++} durante todo o platô. Esse influxo de Ca^{++} durante o platô está envolvido no acoplamento excitação-contracção, como descrito na seção “Acoplamento Excitação-Contração” (veja também o Cap. 13).

Vários neurotransmissores e fármacos podem influenciar substancialmente a g_{Ca} . A norepinefrina, um neurotransmissor adrenérgico, o isoproterenol, um agonista de receptor β -adrenérgico, e várias outras catecolaminas aumentam a g_{Ca} , enquanto a acetilcolina, um neurotransmissor parassimpático, reduz a g_{Ca} . O aumento da g_{Ca} pelas catecolaminas é o principal mecanismo pelo qual elas aumentam a contratilidade do músculo cardíaco.

Durante o platô (fase 2) do potencial de ação, o gradiente de concentração para o K^{+} é virtualmente o mesmo que o da fase 4; nesse momento, porém, a V_m é positiva. Portanto, existe um grande gradiente favorecendo o efluxo de K^{+} da célula (Fig. 16.3). Se durante o platô a g_{K} fosse igual à da fase 4, o efluxo de K^{+} durante a fase 2 extrapolaria significativamente o influxo de Ca^{++} e um platô sustentado não poderia ser atingido.

Entretanto, à medida que a V_m se aproxima e mantém valores positivos próximos ao pico de subida do potencial de ação, a g_{K} diminui subitamente (Fig. 16.8). A corrente de K^{+} reduzida associada à redução de g_{K} evita a perda excessiva de K^{+} da célula durante o platô.

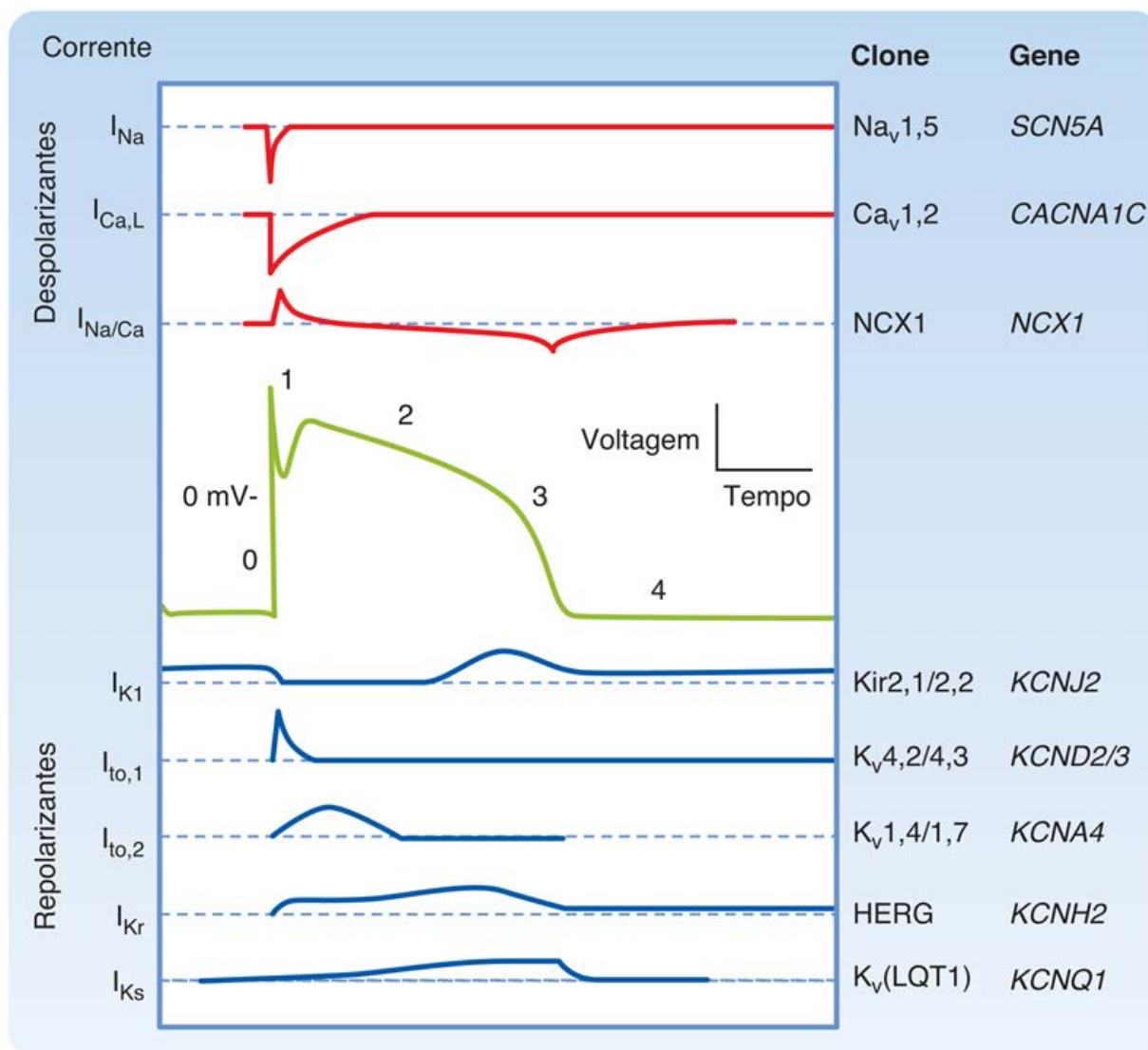


FIG. 16.8 Variações nas Correntes Iônicas durante as Várias Fases do Potencial de Ação em uma Célula Ventricular Cardíaca de Resposta Rápida. Painéis superiores, Correntes iônicas despolarizantes. Painéis inferiores, Correntes iônicas repolarizantes. As correntes de influxo incluem as correntes rápidas de Na^+ (i_{Na}) e a corrente de Ca^{++} do tipo L ($i_{Ca,L}$). As correntes de efluxo são a i_{K1} , a I_{to} , e as correntes de K^+ retificadoras tardias rápidas (i_{Kr}) e lentas (i_{Ks}). Os clones e os genes para as principais correntes iônicas também estão incluídos. (Redesenhado de Tomaselli G, Marbán E. Cardiovasc Res. 1999;42:270.)



Ao nível celular

Para reforçar a g_{Ca} , as catecolaminas primeiro se ligam aos receptores β -adrenérgicos na membrana celular cardíaca. Essa interação estimula a adenilato ciclase, enzima ancorada à membrana, que eleva a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc; Cap. 3). O aumento do AMPc ativa a proteína cinase dependente de AMPc, que, por sua vez, promove a fosforilação dos canais de cálcio do tipo L na membrana celular, e assim, aumenta o influxo de Ca^{++} nas células (Fig. 16.6). Por outro lado, a acetilcolina interage com os receptores muscarínicos na membrana celular para inibir a adenilato ciclase. Dessa forma, a acetilcolina antagoniza a ativação dos canais de cálcio e, por isso, diminui a g_{Ca} .



Na clínica

Os antagonistas de canais de cálcio são substâncias que bloqueiam esses canais. Os exemplos incluem os fármacos verapamil, amlodipina e diltiazem. Esses fármacos reduzem a g_{Ca} e, portanto, impedem o influxo de Ca^{++} para as células do miocárdio. Esses antagonistas reduzem a duração do platô do potencial de ação e diminuem a força da contração cardíaca (Fig. 16.7). Eles também reduzem a contração do músculo liso vascular e, assim, induzem uma vasodilatação

generalizada. Essa resistência vascular diminuída reduz a força contrária (pós-carga) à propulsão do sangue dos ventrículos para o sistema arterial, como explicado no [Capítulo 17](#). Portanto, os fármacos vasodilatadores como os antagonistas dos canais de cálcio são, geralmente, conhecidos como medicamentos para redução da pós-carga.

A redução da g_K tanto em valores positivos quanto em valores pouco negativos de V_m é chamada de retificação de influxo. Trata-se de uma característica de várias correntes de K^+ , incluindo a i_{K1} ([Fig. 16.9](#)). Nesses canais, grandes correntes de K^+ fluem em valores negativos de V_m (i. e., a g_K é alta). Entretanto, quando a V_m está próxima de 0 mV ou positiva, como ocorre durante o platô (Fase 2), pouco ou nenhum fluxo de corrente de K^+ ocorrerá (ou seja, a g_K é baixa). Assim, a grande g_K que prevalece durante a fase 4 do potencial de ação cardíaco ([Fig. 16.8](#)) se deve aos canais i_{K1} , mas a corrente nesses canais é significativamente reduzida durante o platô ([Fig. 16.9](#)).

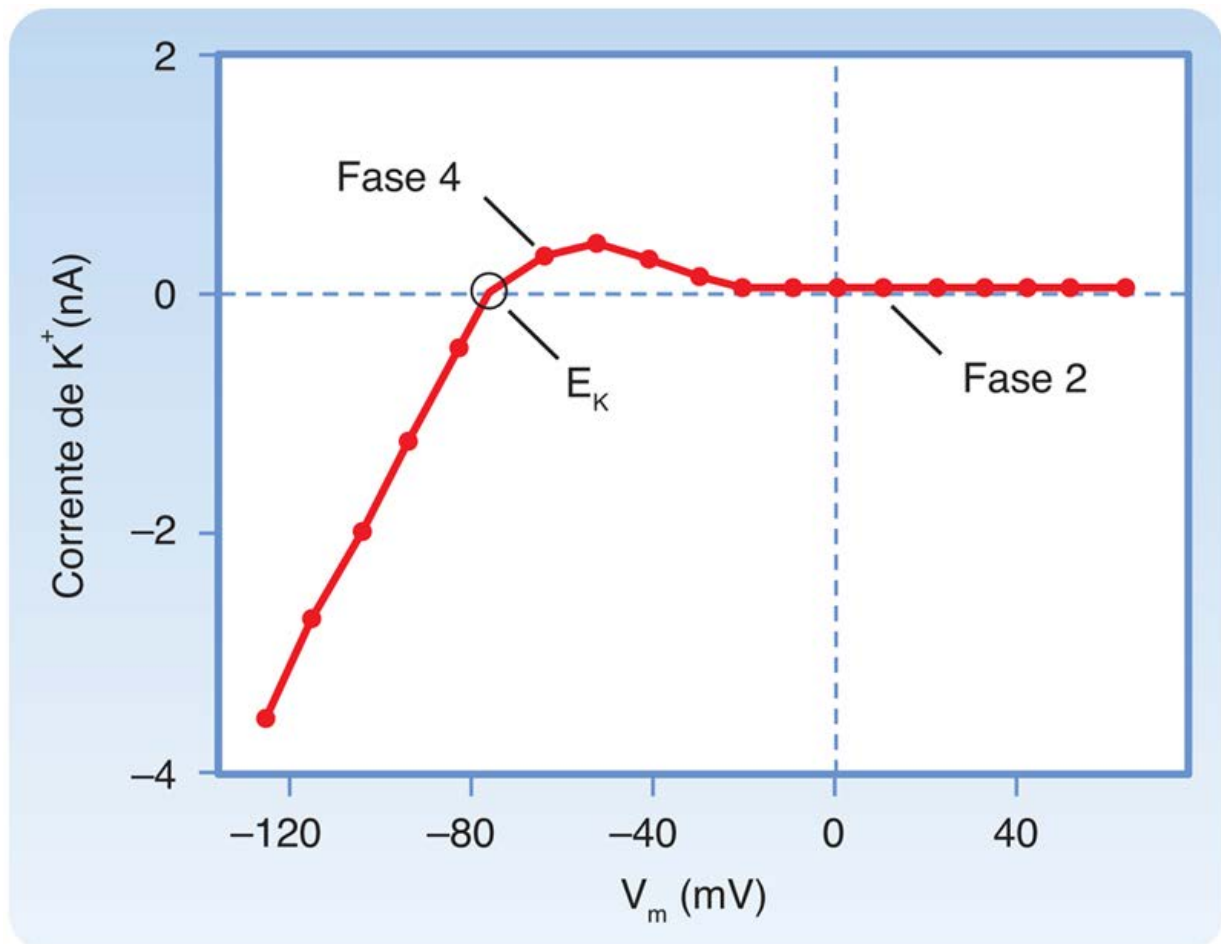


FIG. 16.9 Correntes de K^+ Retificadoras de Influxo Registradas em um Miócito Ventricular quando o Potencial Foi Alterado do Potencial Estável de -80 mV para Vários Potenciais de Teste. Os valores positivos ao longo do eixo vertical representam as correntes de efluxo; os valores negativos representam as correntes de influxo. O ponto no qual a curva da corrente cruza o eixo X é o potencial reverso (círculo aberto); ele mostra o potencial de equilíbrio de Nernst (E_K), ponto no qual as forças química e eletrostática são iguais. V_m , potencial de membrana.

(Redesenhado de Giles WR, Imaizumi Y. J Physiol [Lond].1988;405:123.)

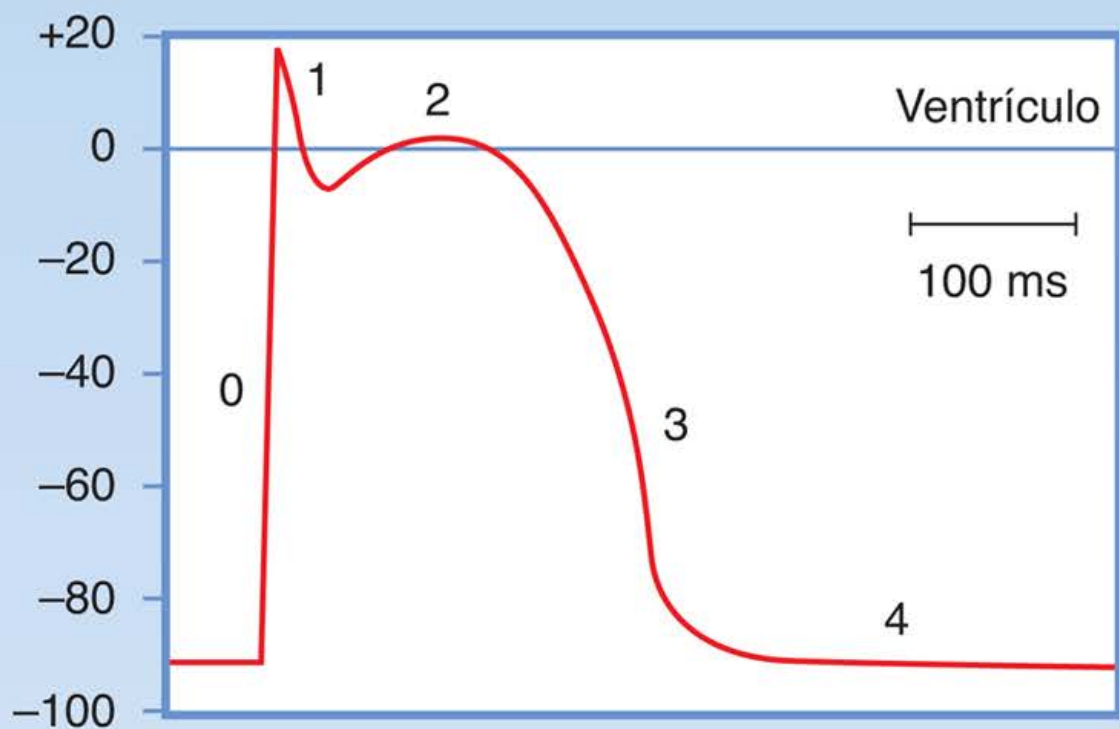
Outros canais de potássio participam da fase 2 do potencial de ação. Esses canais são caracterizados como canais retificadores tardios (i_{K1}). Eles permanecem fechados durante a fase 4 e são ativados muito lentamente pelos potenciais que prevalecem até o final da fase 0. Portanto, a ativação desses canais tende a aumentar a g_K gradualmente durante a fase 2. Esses canais desempenham papéis menores durante a fase 2, mas contribuem para o processo de repolarização final (fase 3), como descrito na seção “Gênese da Repolarização (fase 3)”. Existem dois tipos de canais i_{K1} , que são classificados de acordo com seus índices de ativação: o canal de ativação mais lenta é chamado de canal i_{Ks} e o de ativação mais rápida é chamado de canal i_{Kr} ([Fig. 16.8](#)). A duração do potencial de ação em miócitos de várias regiões do miocárdio ventricular é determinada, em parte, pelas distribuições relativas desses canais.

O platô do potencial de ação persiste enquanto o efluxo de carga carregado principalmente por K^+ seja equilibrado pelo influxo de carga carregado sobretudo por Ca^{++} . Os efeitos de alteração desse equilíbrio são exemplificados pela ação do diltiazem, um antagonista de canais de cálcio, na preparação do músculo papilar ([Fig. 16.7](#)). Com concentrações crescentes desse fármaco (diltiazem), a voltagem do platô torna-se progressivamente menos positiva e a duração do platô diminui. Por outro lado, a administração de certos antagonistas de canais de potássio prolonga substancialmente esse platô.

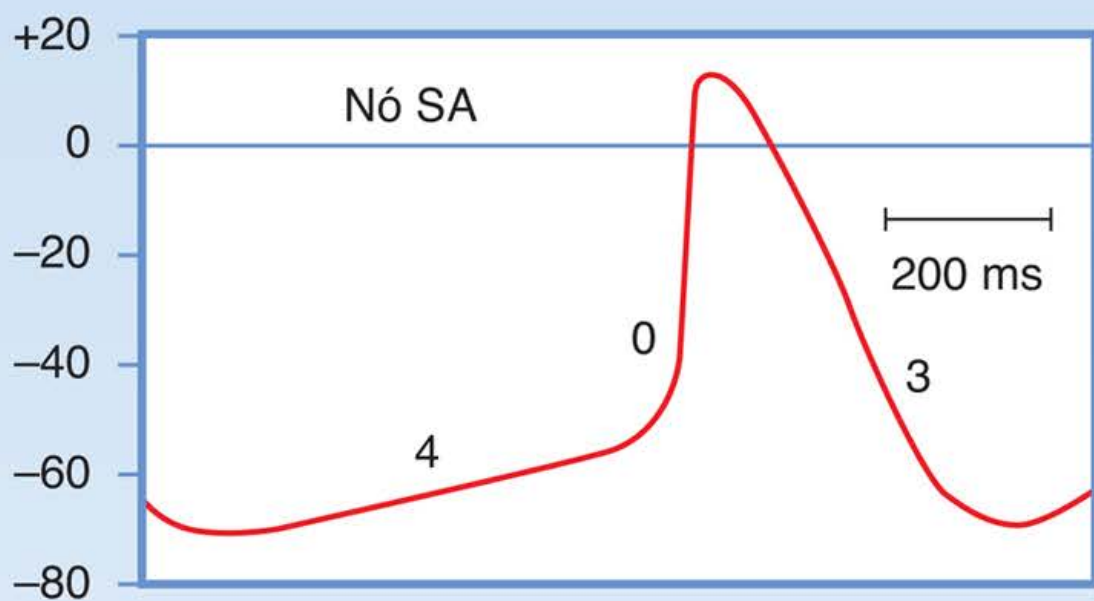
Gênese da Repolarização Final (Fase 3)

O processo de repolarização final (fase 3) começa no final da fase 2, quando o efluxo de K^+ das células cardíacas começa a superar o influxo de Ca^{++} . Como observado, pelo menos três correntes externas de K^+ (i_{to} , i_k e i_{kl}) contribuem para a repolarização final (fase 3) da célula cardíaca (Figs. 16.3 e 16.8).

As correntes i_{to} , i_{kr} e i_{ks} ajudam a iniciar a repolarização. Essas correntes são, portanto, determinantes importantes da duração do platô. Por exemplo, a duração do platô é muito menor nos miócitos atriais que nos ventriculares (Fig. 16.10) devido à magnitude de i_{to} durante o platô ser maior nos miócitos atriais que nos ventriculares. Como já observado, a duração do potencial de ação nos miócitos ventriculares varia consideravelmente com a localização desses miócitos nas paredes ventriculares (Fig. 16.5). As correntes i_{to} e i_k são as principais responsáveis por essas diferenças. Nos miócitos endocárdicos, nos quais a duração do potencial de ação é menor, a magnitude da i_k é maior. O inverso aplica-se aos miócitos do mesocárdio. A magnitude da i_k e a duração do potencial de ação são intermediárias nos miócitos epicárdicos.



A



B

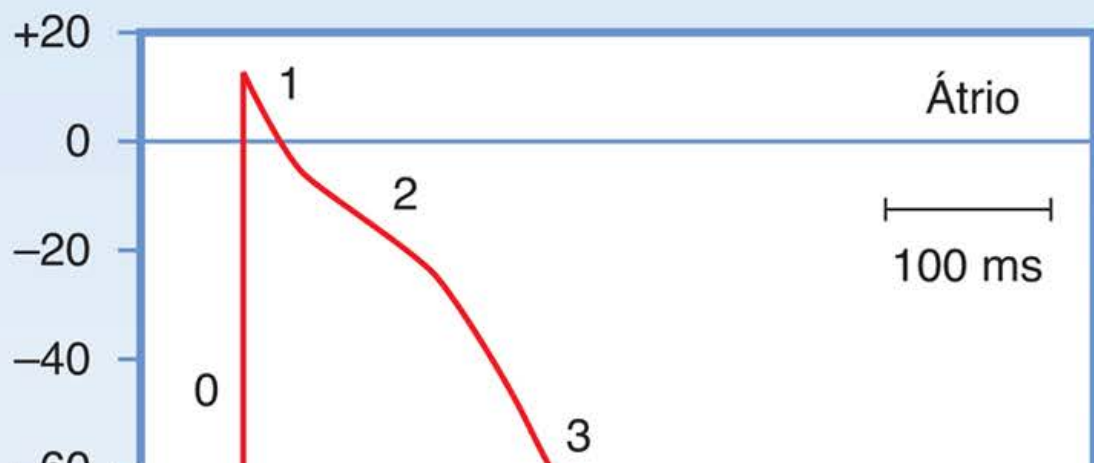




FIG. 16.10 Potenciais de Ação Típicos (em Millivolts, Eixo Y). Esses potenciais foram registrados em células do ventrículo (A), do nó sinoatrial (SA) (B) e do átrio (C). Observe que a escala de tempo em B é diferente daquela em A e C. Os números nas curvas denotam as fases do potencial de ação. (De Hoffman BF, Cranefield PF: *Electrophysiology of the Heart*. New York: McGraw-Hill, 1960.)

A corrente i_{K1} não participa do início da repolarização porque a condutância desses canais é muito pequena em face da variação dos valores de V_m que prevalece durante o platô. Entretanto, uma vez que a fase 3 tenha iniciado, os canais i_{K1} contribuem substancialmente para a velocidade de repolarização. À medida que a V_m se torna cada vez mais negativa durante a fase 3, a condutância dos canais que conduzem a corrente i_{K1} aumenta progressivamente e, portanto, acelera a repolarização (Fig. 16.3).

Restauração das Concentrações Iônicas (Fase 4)

O vazamento contínuo e rápido de Na^+ para o interior da célula durante a fase 0 e o mais lento ao longo do ciclo cardíaco despolarizariam gradualmente o potencial de repouso da membrana se não fosse pela ATPase de Na^+/K^+ , que está localizada na membrana celular (Cap. 1). Da mesma forma, a maioria dos íons de Ca^{++} que entram na célula, principalmente durante a fase 2, é eliminada sobretudo pelo sistema antiporte $3Na^+-Ca^{++}$, que troca três íons de Na^+ por um íon de Ca^{++} . Entretanto, alguns íons de Ca^{++} são eliminados por uma bomba de Ca^{++} dependente de ATP.



Ao nível celular

Os canais de íons cardíacos estão conectados a proteínas celulares para formar complexos macromoleculares. Esses complexos estão envolvidos na modulação do transporte, da localização da membrana, da operação, da modificação pós-translacional e da renovação de canais de íons específicos. As regiões carboxiterminais dos canais de íons os conectam a várias proteínas intracelulares como as proteínas de domínio PDZ (densidade pós-sináptica, tamanho do disco e zônula de oclusão 1), cujos sítios de adesão interagem com a proteína associada à sinapse (SAP97), a sintrofina e a proteína cinase A (AKAP5), entre outras. Diferentes complexos macromoleculares são encontrados em localizações celulares distintas e se acredita que isso seja a base para a distribuição dos canais de íons. O canal de sódio sensível à voltagem ($Na_v1.5$) está ligado à sintrofina/distrofina nas membranas celulares laterais e à anquirina B, à placofilina-2 e à proteína cinase II dependente de calmodulina no disco intercalado. Além disso, canais de íons diferentes podem ser encontrados no mesmo complexo. Por isso, os canais $Na_v1.5$ e os canais retificadores de influxo K ($Kir2.1$) podem ser conectados em um complexo, ou channelosome (canalossomo), com SAP97. Essa ligação afeta não só a localização, mas também permite alterações na quantidade de canais $Kir2.1$ para produzir alterações recíprocas na quantidade de $Na_v1.5$; o contrário também é observado. Por isso, o complexo contém $Kir2.1$, que estabelece o potencial de repouso da membrana, e $Na_v1.5$, que responde pela estimulação rápida. A localização conjunta desses dois canais exerce, portanto, um efeito poderoso na capacidade de estimulação e em sua regulação, isto tanto em condições normais como em condições patológicas (arritmias).

Potenciais de Ação de Resposta Lenta

Os potenciais de ação de resposta rápida (Fig. 16.1A) consistem em quatro componentes principais: despolarização (fase 0), repolarização parcial inicial (fase 1), platô (fase 2) e repolarização final (fase 3). Entretanto, nos potenciais de ação de resposta lenta (Fig. 16.1B) a despolarização é bem menos rápida, não há repolarização inicial (fase 1), o platô é menos prolongado e não tão estável, e a transição do platô para a repolarização final não é tão nítida.

Em condições apropriadas, o bloqueio dos canais rápidos de sódio com tetrodotoxina em uma fibra de resposta rápida pode gerar respostas lentas. Os potenciais de ação nas fibras de Purkinje mostrados na Figura 16.11 exibem claramente os dois tipos de resposta. No potencial de ação controle (A), o típico potencial de ação de resposta rápida exibe um pico proeminente como resultado da i_{Na} que separa a despolarização do platô. Concentrações progressivamente maiores de tetrodotoxina produzem um bloqueio gradual dos canais rápidos de sódio, como demonstrado nos potenciais de ação B a E.

No potencial de ação E, o pico desapareceu e a despolarização é muito gradual; esse potencial de ação lembra uma típica resposta lenta.

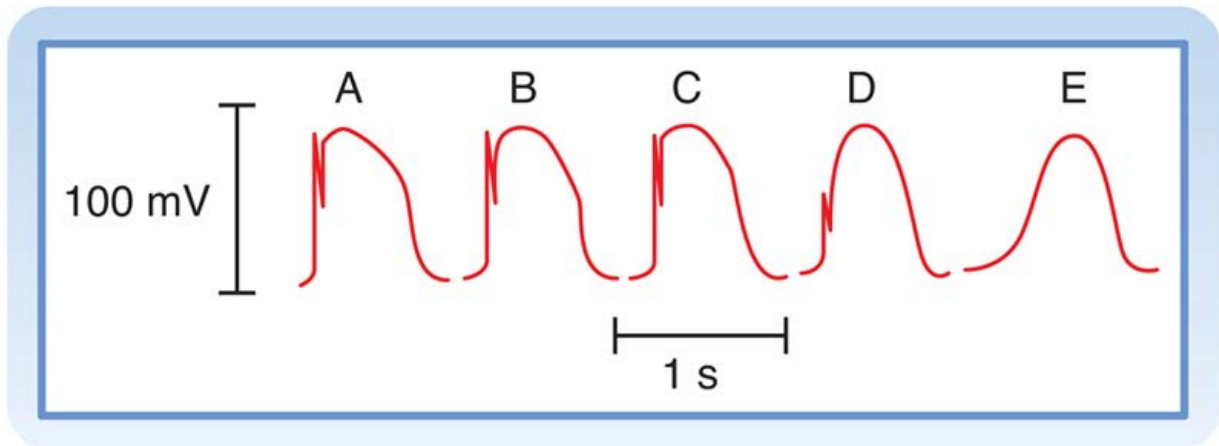


FIG. 16.11 Efeito da Tetrodotoxina, que Bloqueia os Canais Rápidos de Sódio, nos Potenciais de Ação (Traçados A a E) Registrados em Uma Fibra de Purkinje. As concentrações de tetrodotoxina foram: 0 mol/L no traçado A, 3×10^{-8} mol/L no traçado B, 3×10^{-7} mol/L no traçado C, e 3×10^{-6} mol/L nos traçados D e E; E foi registrado mais tarde que D. (Redesenhado de Carmeliet E, Vereecke J. Pflügers Arch. 1989;313:300.)

No coração, certas células, especialmente as dos nós SA e AV, exibem potenciais de ação de resposta lenta. Nessas células, a despolarização é atingida principalmente pelo influxo de Ca^{++} , pelos canais de cálcio do tipo L, em vez de pelo influxo de Na^{+} pelos canais rápidos de sódio. Nessas fibras, a repolarização é realizada pela inativação dos canais de cálcio e pelo aumento da condutância do K^{+} através dos canais i_{kl} e i_k (Fig. 16.3).

Condução nas Fibras Cardíacas

Um potencial de ação viajando ao longo de uma fibra muscular cardíaca é propagado por correntes de circuito local, assim como ocorre nas fibras nervosas e dos músculos esqueléticos (Cap. 5). Quando a onda de despolarização atinge a extremidade da célula, o impulso é conduzido para as células adjacentes por meio de junções comunicantes (Cap. 2). Os impulsos passam com maior facilidade ao longo do comprimento da célula (isotrópico) do que lateralmente de célula para célula (anisotrópico), pois aquelas junções costumam estar localizadas nas extremidades celulares. As junções comunicantes apresentam permeabilidade não seletiva a íons e resistência elétrica baixa, o que permite a passagem das correntes iônicas de uma célula para outra. A resistência elétrica das junções comunicantes é semelhante àquela do citoplasma. O fluxo de cargas de célula para célula segue os princípios de correntes de circuito local e, portanto, permite a propagação intercelular do impulso.

Condução da Resposta Rápida

As características de condução diferem nas fibras de resposta rápida e de resposta lenta. Nas primeiras, os canais rápidos de sódio são ativados quando o potencial transmembrana de uma região da fibra subitamente se desloca do valor de repouso de aproximadamente -90 mV para o valor limiar de cerca de -65 mV. A corrente de influxo de Na^{+} , então, despolariza rapidamente a célula naquele local. Como resultado, essa porção da fibra torna-se parte da zona despolarizada e, portanto, o limite é deslocado. O mesmo processo começa, então, em um novo limite. Esse processo é repetido várias vezes e o limite move-se continuamente ao longo da fibra como uma onda de despolarização (Fig. 16.12).

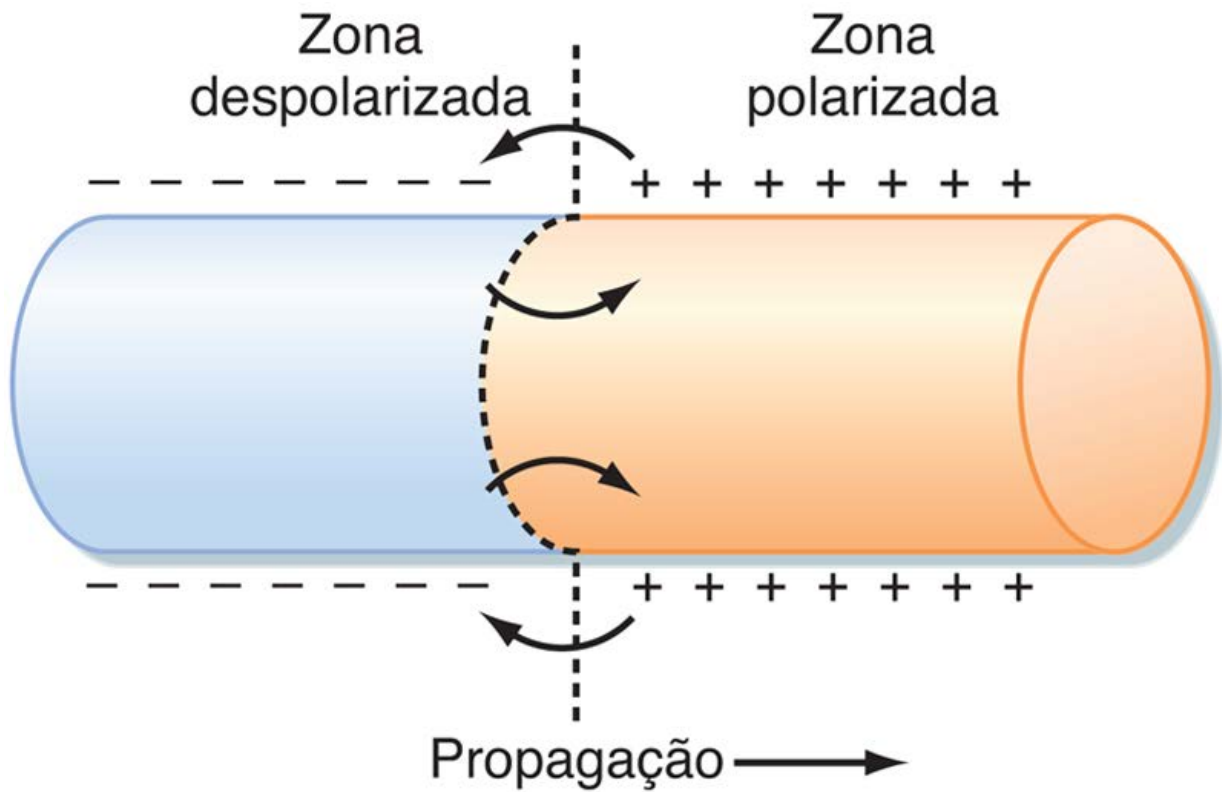


FIG. 16.12 O papel das correntes locais na propagação de uma onda de excitação ao longo de uma fibra cardíaca.

A velocidade de condução ao longo da fibra varia de forma diretamente proporcional à amplitude do potencial de ação e à velocidade de alteração do potencial (dV_m/dt) durante a fase 0. A amplitude do potencial de ação é igual à diferença de potencial entre as regiões totalmente despolarizadas e as totalmente polarizadas no interior da célula. A magnitude da corrente local é proporcional a essa diferença de potencial (Cap. 5). Uma vez que essas correntes locais levam o potencial da zona de repouso para o valor do limiar, elas constituem estímulos locais que despolarizam a porção de repouso adjacente da fibra para seu potencial limiar. Quanto maior a diferença de potencial entre as regiões despolarizadas e as polarizadas (i. e., quanto maior a amplitude do potencial de ação), mais efetivos serão os estímulos locais para despolarizar as partes adjacentes da membrana e mais rapidamente a onda de despolarização será propagada ao longo da fibra.

A dV_m/dt durante a fase 0 é também um determinante importante da velocidade de condução. Se a porção ativa da fibra despolarizar gradualmente, as correntes locais entre a região em repouso e a região vizinha despolarizada serão pequenas. A região em repouso adjacente à zona ativa é despolarizada gradualmente e, portanto, mais tempo será exigido para que cada nova porção da fibra atinja o limiar. Isso permitirá a inativação de alguns canais de sódio.

O potencial de repouso de membrana é outro determinante importante da velocidade de condução. Alterações nesse potencial influenciam tanto a amplitude do potencial de ação quanto a dV_m/dt , que, por sua vez, alteram a velocidade de condução (Fig. 16.13). A despolarização da V_m inativa os canais rápidos de sódio, que, por sua vez, reduz a amplitude do potencial de ação e a dV_m/dt , e, como consequência, a velocidade de condução é atenuada. Além das alterações na $[K^+]$ extracelular, a excitação prematura de uma célula que não foi completamente repolarizada também resulta em redução nessa velocidade de condução. Isso também reflete o fato de que quando a V_m é despolarizada, mais canais rápidos de sódio são inativados e, por isso, somente uma fração desses canais está disponível para conduzir a corrente de influxo de Na^+ durante a fase 0.

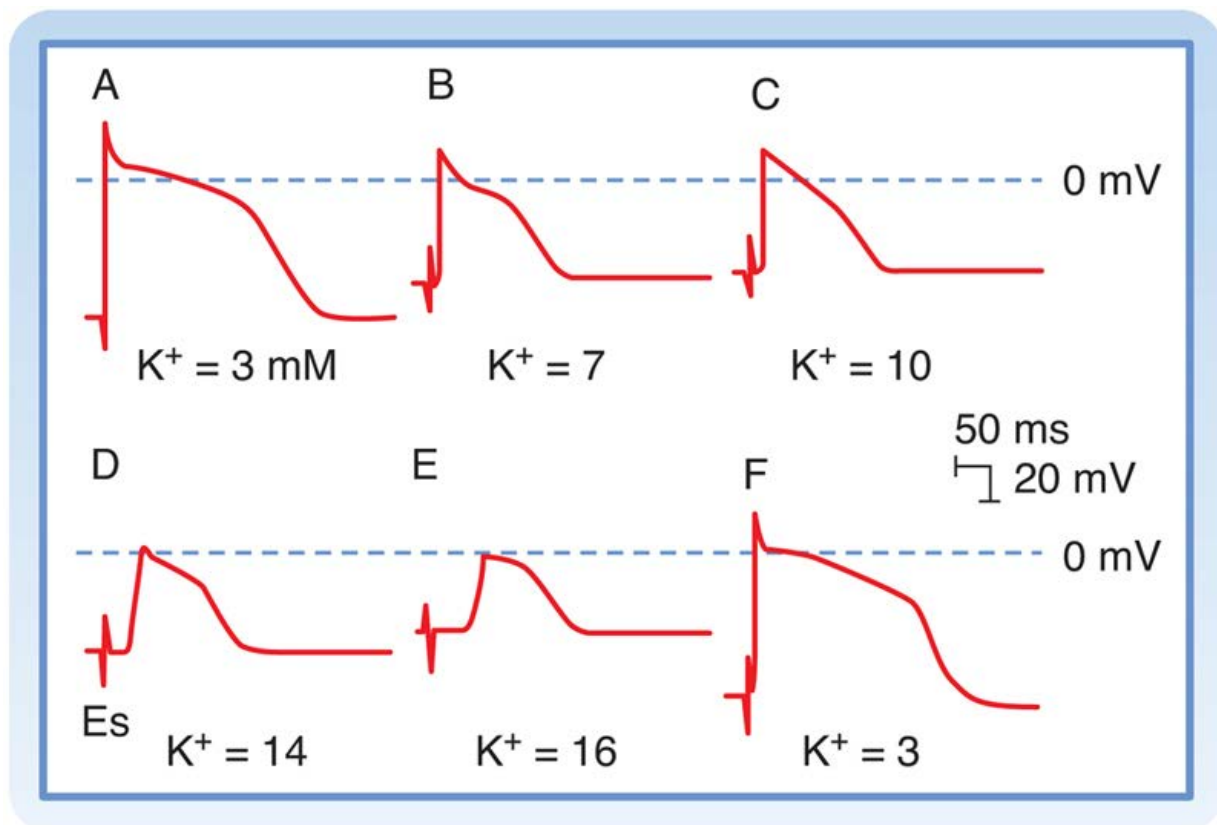


FIG. 16.13 Efeito das Alterações na Concentração Extracelular de Potássio ($[K^+]$ Extracelular) nos Potenciais de Ação Registrados em uma Fibrilha de Purkinje. O artefato de estímulo (Es no traçado D) aparece como um pico bifásico à esquerda da despolarização do potencial de ação. As linhas pontilhadas horizontais próximas aos picos dos potenciais de ação denotam 0 mV. Quando a $[K^+]$ extracelular é de 3 mmol/L ("mM"; traçados A e F), a voltagem da membrana em repouso (V_m) é de -82 mV, e a inclinação da despolarização (fase 0) é íngreme. Ao final da fase 0, o potencial de membrana atinge o valor de +30 mV. Portanto, a amplitude do potencial de ação é de 112 mV. A distância do artefato de estímulo até o início da fase 0 é inversamente proporcional à velocidade da condução. Quando a $[K^+]$ extracelular aumenta gradativamente para 16 mmol (traçados B a E), a V_m em repouso torna-se progressivamente menos negativa. Ao mesmo tempo, as amplitudes e durações dos potenciais de ação e a inclinação das despolarizações diminuem. Como consequência, a velocidade de condução diminui progressivamente. Nas $[K^+]$ extracelulares de 14 e de 16 mmol (traçados D e E), a V_m em repouso atinge níveis suficientes para inativar todos os canais rápidos de sódio e induzir características de resposta lenta aos potenciais de ação. De Myerburg RJ, Lazzara R. Em: Fisch E [ed]. Complex Electrocardiography. Philadelphia: FA Davis; 1973.)

Condução da Resposta Lenta

Os circuitos locais (Fig. 16.12) também propagam a resposta lenta, cujas características de condução diferem quantitativamente daquelas da resposta rápida. O potencial limiar é de aproximadamente -40 mV para a resposta lenta e a condução é muito mais lenta que na resposta rápida. As velocidades de condução da resposta lenta nos nós SA e AV são de aproximadamente 0,02 a 0,10 m/s. As velocidades de condução da resposta rápida ficam entre 0,30 e 1 m/s para células do miocárdio e entre 1 e 4 m/s para as fibras de condução especializadas (Purkinje) nos ventrículos. Respostas lentas são mais facilmente bloqueadas que as respostas rápidas; isto é, a condução cessa antes que o impulso atinja a extremidade da fibra miocárdica. Além disso, as fibras de resposta rápida podem responder a frequências de repetição que são muito mais rápidas que aquelas das fibras de resposta lenta.



Na clínica

A maioria das alterações no potencial transmembrana induzidas experimentalmente, mostradas na Fig. 16.13, também ocorre no tecido cardíaco de pacientes com doença arterial coronariana. Quando o fluxo sanguíneo regional do miocárdio é diminuído, o suprimento de O_2 e de substratos metabólicos entregues aos tecidos isquêmicos é insuficiente. A ATPase de Na^+/K^+ na membrana dos miócitos cardíacos requer considerável energia metabólica para manter os gradientes transmembrana normais de Na^+ e de K^+ . Quando o fluxo de sangue é inadequado, a atividade da ATPase de Na^+/K^+ fica prejudicada e os miócitos isquêmicos ganham Na^+ em excesso e perdem K^+ para o espaço intersticial circundante. Como consequência, a $[K^+]$ fica elevada no fluido extracelular ao redor desses miócitos. Tais alterações na $[K^+]$ extracelular podem perturbar gravemente o ritmo e a condução cardíacos (Fig. 16.13).

Excitabilidade Cardíaca

Devido ao rápido desenvolvimento de marca-passos artificiais e de outros dispositivos elétricos para a correção de transtornos do ritmo cardíaco, o conhecimento detalhado da excitabilidade cardíaca é essencial. Dependendo se os potenciais de ação são de resposta rápida ou lenta, as características de excitabilidade dos vários tipos de células cardíacas diferem consideravelmente,

Resposta Rápida

Uma vez iniciada a resposta rápida, a célula despolarizada não é mais excitável até que tenha sido parcialmente repolarizada (Fig. 16.1A). Na resposta rápida, o intervalo entre o início do potencial de ação e o momento em que a fibra tenha condições de conduzir outro potencial de ação é chamado de período refratário efetivo, o qual se estende desde o começo da fase 0 até um ponto da fase 3 no qual a repolarização tenha atingido aproximadamente -50 mV. Nesse valor aproximado de V_m , muitos dos canais rápidos de sódio já passaram do estado inativo para o estado fechado. Entretanto, a fibra cardíaca ainda não é totalmente excitável até que tenha sido completamente repolarizada. Antes da repolarização completa (i. e., durante o período refratário relativo), um potencial de ação pode ser gerado somente se o estímulo for mais forte que um estímulo que pudesse produzir uma resposta durante a fase 4.

Quando uma resposta rápida é induzida durante o período refratário relativo de uma estimulação anterior, suas características variam com o potencial de membrana que existe no momento da estimulação (Fig. 16.14). Quanto mais tarde a fibra for estimulada no período refratário relativo, maiores serão os aumentos na amplitude de resposta e na velocidade de despolarização, pois o número de canais rápidos de sódio recuperados da inativação aumenta à medida que a repolarização prossegue. Como consequência, a velocidade de propagação também aumenta quanto mais tarde no período refratário relativo a fibra é estimulada. Uma vez que a fibra é completamente repolarizada, a resposta é constante, independentemente do momento da fase 4 em que o estímulo é aplicado.

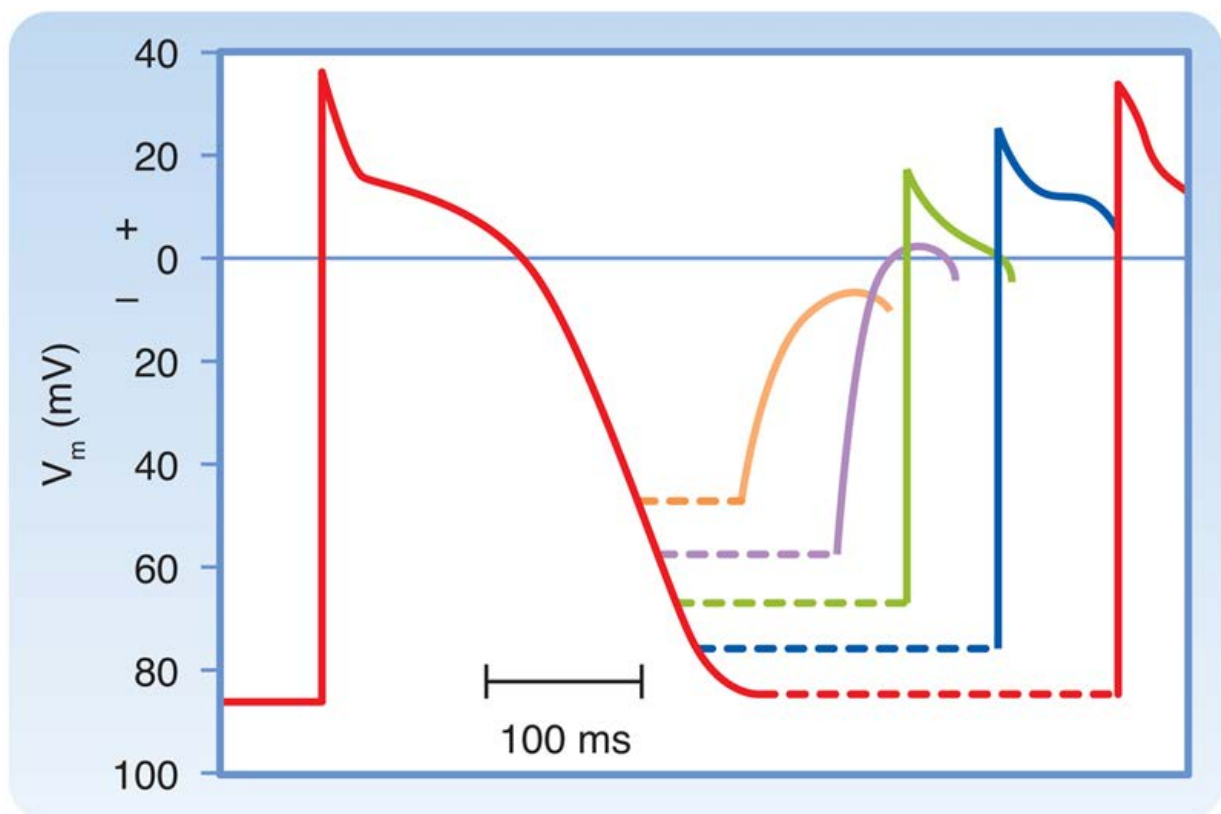


FIG. 16.14 Variações na amplitude e na velocidade de despolarização em potenciais de ação iniciados em diferentes estádios do período refratário relativo da excitação precedente. (Redesenhado de Rosen MR, et al. Am Heart J. 1974;88:380.)

Resposta Lenta

Nas fibras de resposta lenta, o período refratário relativo frequentemente estende-se além da fase 3 (Fig. 16.1B). Mesmo após a repolarização completa da célula, pode ser difícil gerar uma resposta propagada durante algum tempo. Essa característica das fibras de resposta lenta é chamada de refratariedade pós-repolarização.



Na clínica

Em um paciente com ocasionais despolarizações atriais prematuras (Fig. 16.32), o momento de ocorrência desses batimentos precoces pode determinar sua consequência clínica. Se ocorrerem tardiamente no período refratário relativo da despolarização precedente, ou após a repolarização completa, a despolarização prematura não tem consequências. Entretanto, se as despolarizações prematuras originarem-se precocemente no período refratário relativo dos ventrículos, a condução do impulso prematuro a partir do sítio de origem será lenta e, portanto, o impulso cardíaco terá mais probabilidade de reestimar alguma região do miocárdio pela qual ele passou anteriormente (um fenômeno conhecido como reentrada). Se a reentrada for irregular (i. e., se ocorrer fibrilação ventricular), o coração não poderá bombear efetivamente, o que pode resultar em morte.

Os potenciais de ação gerados precocemente no período refratário relativo são pequenos e a velocidade de despolarização não é muito alta (Fig. 16.15). A amplitude e a velocidade de despolarização aumentam progressivamente à medida que os potenciais de ação são estimulados no final do período refratário relativo. A recuperação da excitabilidade total é mais lenta que na resposta rápida. Os impulsos que ocorrem mais cedo nesse período são conduzidos muito mais lentamente que aqueles que ocorrem tardiamente nesse período. Os períodos refratários longos também levam a bloqueios de condução. Mesmo quando respostas lentas ocorrem repetidamente em baixa frequência, a fibra pode ser capaz de conduzir somente uma fração desses impulsos; por exemplo, em certas condições, somente impulsos alternados podem ser propagados.

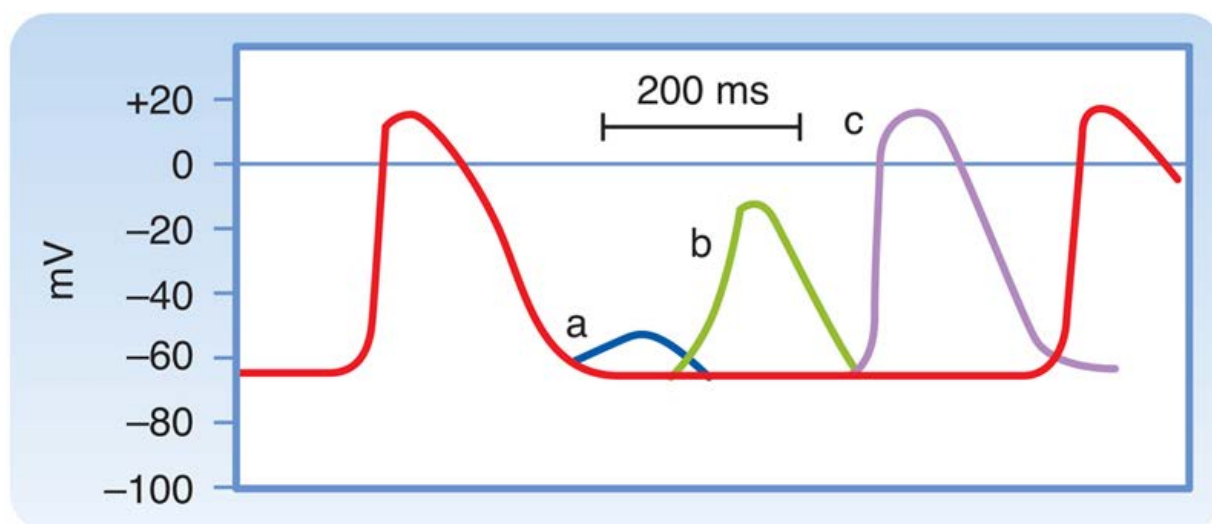


FIG. 16.15 Efeitos da Excitação em Diferentes Momentos após o Início de um Potencial de Ação em Fibra de Resposta Lenta. Nessa fibra, a excitação muito tardia na fase 3 (ou precoce na fase 4) induz uma resposta pequena (local) e não propagada (onda a). Mais tarde na fase 4, uma resposta propagada (onda b) pode ser provocada, mas sua amplitude é pequena e a despolarização não é muito íngreme; essa resposta é conduzida muito lentamente. Ainda mais tarde na fase 4, a excitabilidade total é recuperada e a resposta (onda c) apresenta características normais. (Modificado de Singer DH, et al. Prog Cardiovasc Dis.1981;24:97.)

Efeitos da Duração do Ciclo

A duração do ciclo é o tempo entre potenciais de ação sucessivos. Mudanças nesse tempo alteram a duração do potencial de ação em células cardíacas (Fig. 16.16; Fig. 16.5) e, por isso, alteram seus períodos refratários. Como consequência, as alterações na duração do ciclo são, com frequência, fatores importantes na iniciação ou na terminação de certas arritmias (ritmos cardíacos irregulares).

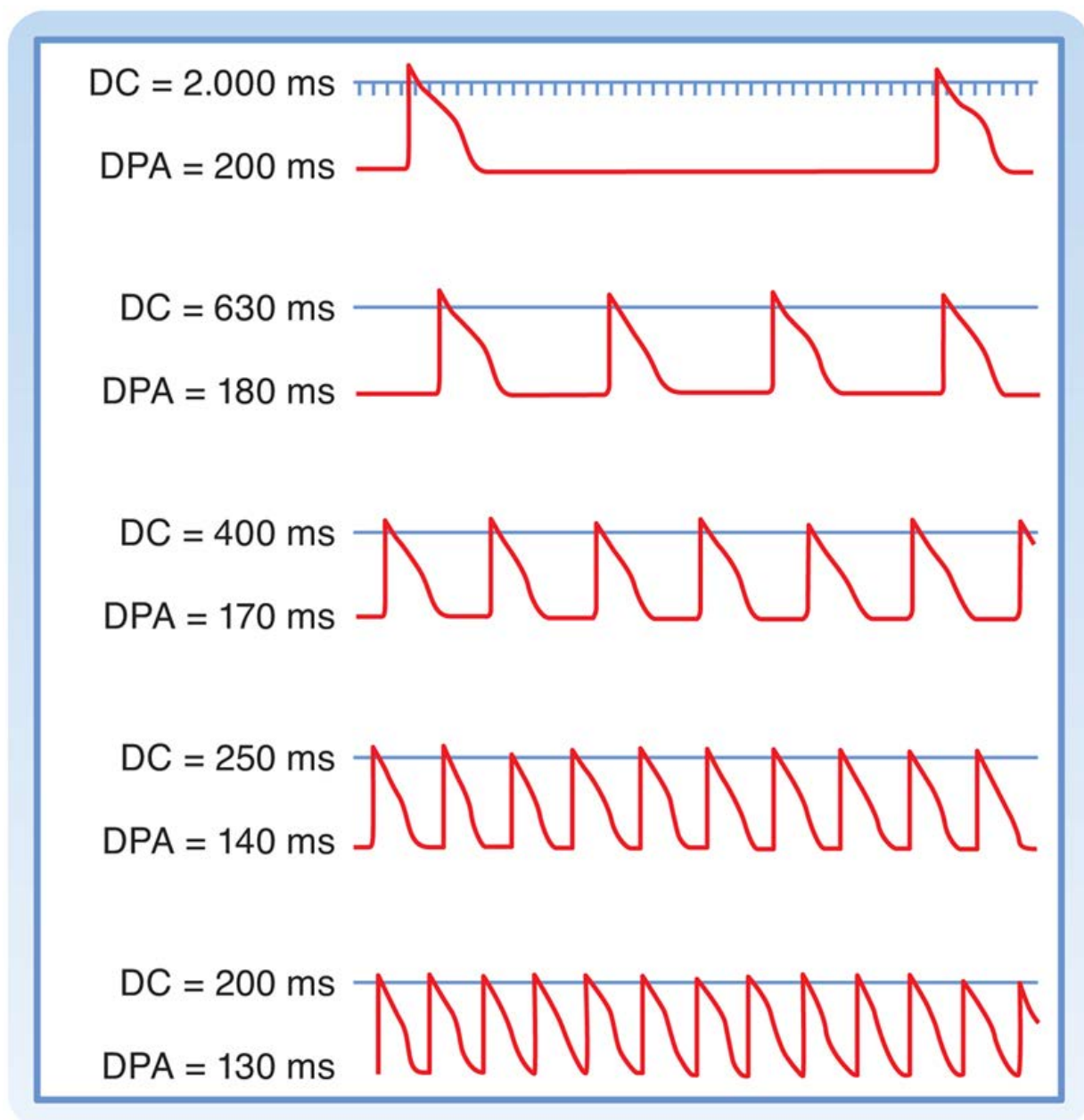


FIG. 16.16 Efeitos das variações da duração do ciclo (DC) na duração de um potencial de ação (DPA) de fibras de Purkinje. (Modificado de Singer D, Tem Eick RE, Am J Cardiol. 1971;28:381.)

As alterações na duração de um potencial de ação produzidas por reduções gradativas na duração do ciclo de 2.000 para 200 ms em uma fibra de Purkinje são mostradas na [Figura 16.16](#). Note que, à medida que a duração do ciclo diminui, a duração do potencial de ação também reduz. Essa correlação direta entre a duração do potencial de ação e a duração do ciclo é mediada pelas alterações na g_k que envolvem pelo menos dois tipos de canais de potássio: os que conduzem as correntes retificadoras tardias (i_{kr} e i_{ks}) e os que conduzem a corrente transiente de efluxo (i_{to}).

A corrente i_k é ativada em valores de V_m próximos a 0, mas a ativação é lenta, permanecendo ativa por centenas de milissegundos, e também é inativada muito lentamente. Como consequência, à medida que a duração do ciclo básico diminui, cada potencial de ação tende a ocorrer mais cedo no período de inativação da corrente i_k , iniciada pelo potencial de ação anterior. Portanto, quanto mais curto o ciclo básico, maior a corrente de efluxo de K^+ durante a fase 2 e, assim, mais curta a duração do potencial de ação.

A corrente i_{to} também influencia a relação entre a duração do ciclo e a duração do potencial de ação. Essa corrente também é ativada quando o potencial é próximo de 0 e sua magnitude varia inversamente com a frequência cardíaca. Por isso, à medida que a duração do ciclo diminui, o consequente aumento na corrente de efluxo de K^+ encurta o platô.

Estimulação Natural do Coração e o Eletrocardiograma

A estimulação do coração ocorre normalmente de maneira ordenada, o que permite o bombeamento efetivo do sangue através do sistema de condução cardíaco ([Fig. 16.17](#)). O nó SA é o marca-passo do coração e inicia a propagação dos potenciais de ação pelos átrios. Essa propagação da estimulação atinge o nó AV, onde a condução fica mais lenta de modo que pode ocorrer a contração atrial, permitindo um enchimento adequado dos ventrículos. A seguir, a estimulação espalha-

se rapidamente pelos ventrículos por meio das fibras de Purkinje, e os miócitos ventriculares contraem-se de maneira coordenada. As propriedades de cada componente do sistema de condução do coração estão descritas nas seções seguintes.

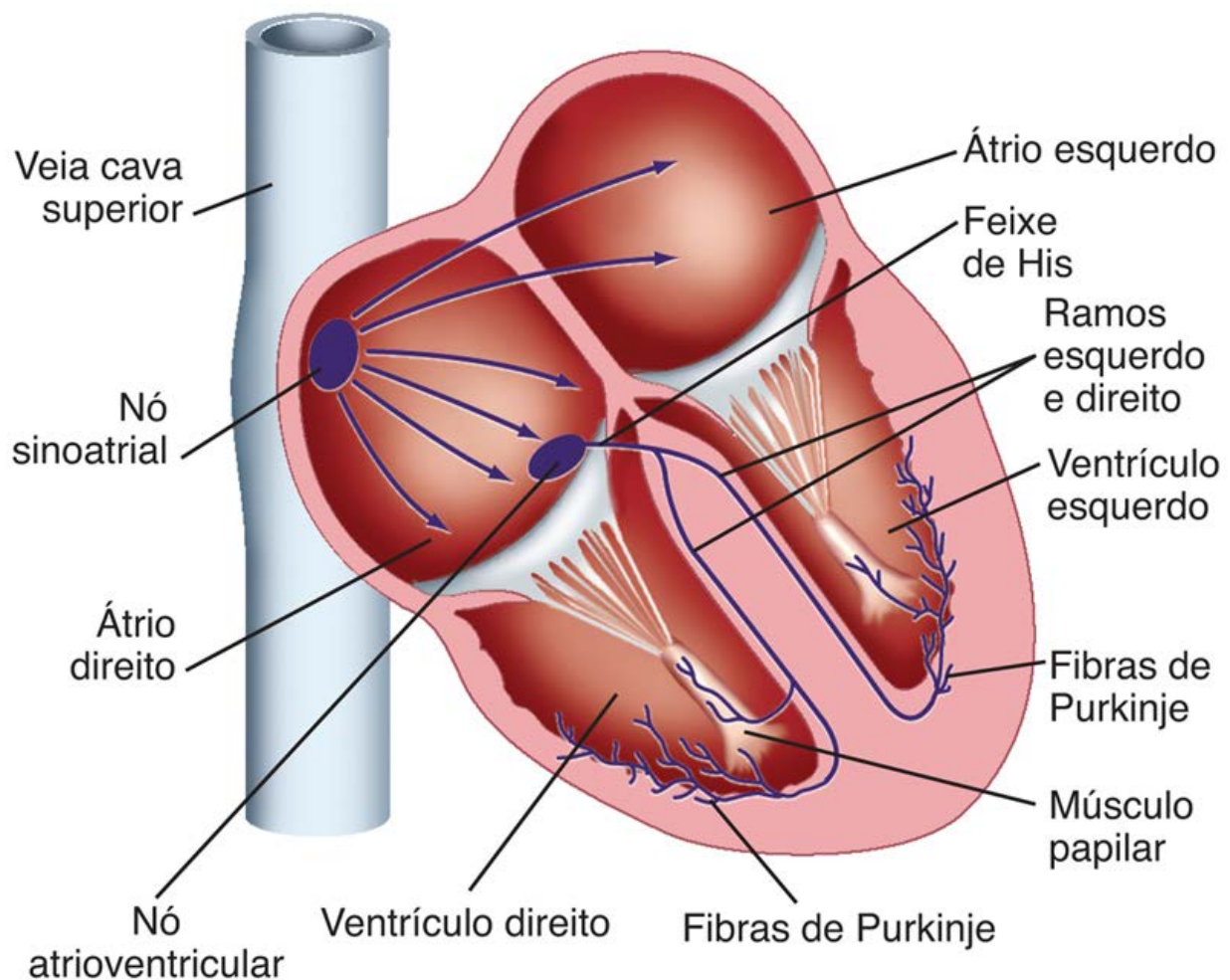


FIG. 16.17 O sistema de condução cardíaco.

O sistema nervoso autônomo controla vários aspectos da função cardíaca, como a frequência cardíaca e a força de contração. Entretanto, a função cardíaca não exige uma inervação intacta. Na verdade, um paciente submetido a transplante cardíaco e cujo coração está completamente desnervado pode ainda se adaptar satisfatoriamente a situações estressantes. A capacidade de um coração desnervado e transplantado adaptar-se a diferentes condições deve-se a certas propriedades intrínsecas do tecido cardíaco, especialmente ao automatismo.

As propriedades de automatismo (a habilidade de iniciar seu próprio batimento) e de ritmicidade (a regularidade da atividade do marca-passo) permitem que um coração perfundido bata mesmo quando completamente removido do corpo. O batimento cardíaco vertebrado tem origem miogênica. Se a vasculatura coronária de um coração seccionado é preenchida artificialmente com sangue ou uma solução eletrolítica oxigenada, as contrações rítmicas do coração podem persistir por muitas horas. Algumas células dos átrios e dos ventrículos podem iniciar batimentos; essas células encontram-se principalmente em tecidos nodais ou em fibras de condução especializada do coração.

Nó Sinotrial

Como observado, a região do coração dos mamíferos que originalmente gera impulsos na maior frequência possível é o nó SA; ele é o principal marca-passo cardíaco. O mapeamento detalhado dos potenciais elétricos na superfície do átrio direito revelou que dois ou três sítios de automatismo, localizados 1 a 2 cm do próprio nó SA, funcionam em conjunto com o nó SA como um complexo marca-passo atrial. Às vezes, todos esses loci iniciam impulsos simultaneamente. Em outras ocasiões, o sítio da estimulação mais precoce muda de locus para locus, dependendo de certas condições como o nível da atividade neural autônoma.

Nos humanos, o nó SA tem cerca de 8 mm de comprimento e 2 mm de espessura, e se localiza posteriormente em uma prega na junção entre a veia cava superior e o átrio direito. A artéria do nó SA corre em sentido longitudinal pelo centro do nó. O nó SA contém dois tipos principais de células: (1) células pequenas e redondas com poucas organelas e miofibrilas, e (2) células delgadas e alongadas que são intermediárias em aparência entre as células redondas e as células miocárdicas

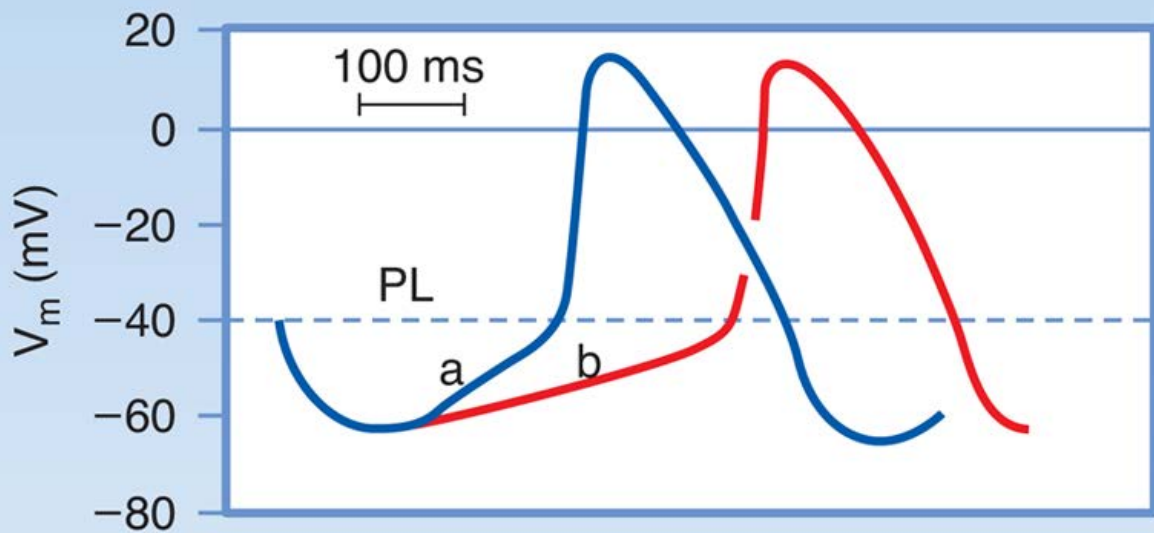
atriais “comuns”. As células redondas são, provavelmente, as células marca-passo; as células delgadas e alongadas provavelmente conduzem os impulsos no interior do nó e para as margens nodais.

Um potencial de ação transmembrana típico registrado em uma célula do nó SA é mostrado na [Figura 16.10B](#). Em comparação com o potencial transmembrana registrado em uma célula do miocárdio ventricular ([Fig. 16.10A](#)), o potencial do nó SA em repouso é, usualmente, menos negativo, a despolarização (fase 0) é mais lenta, o platô não é contínuo e a repolarização (fase 3) é mais gradual. Esses são atributos característicos da resposta lenta. A tetrodotoxina (que bloqueia a corrente rápida de Na^+) não tem influência sobre o potencial de ação do nó SA, pois a despolarização do potencial de ação não é produzida por uma corrente de influxo de Na^+ pelos canais rápidos. Por isso, esse fármaco não tem efeito sobre as células que exibem resposta lenta.

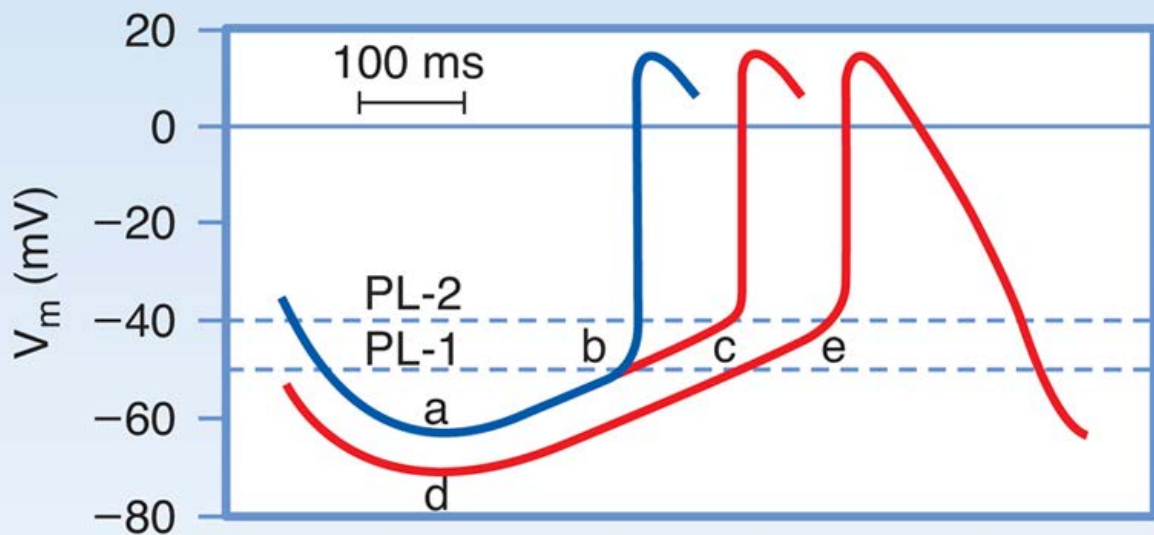
O potencial transmembrana durante a fase 4 é muito menos negativo em células automáticas do nó SA (e AV) que em miócitos atriais ou ventriculares porque as células nodais não possuem canais de potássio do tipo i_{k1} (retificador de influxo). Por isso, a relação $g_k:g_{\text{Na}}$ durante a fase 4 é muito menor nas células nodais que nos miócitos. Assim, durante a fase 4, a V_m desvia-se muito mais do potencial de equilíbrio de K^+ de Nernst (E_k) nas células nodais que nos miócitos.

O principal aspecto que distingue uma célula marca-passo das outras células manifesta-se na fase 4. Nas células não automáticas, o potencial permanece constante durante essa fase, enquanto uma fibra de marca-passo caracteriza-se por uma despolarização diastólica lenta durante a fase 4. A despolarização prossegue em velocidade constante até atingir o limiar e, então, um potencial de ação é deflagrado.

A frequência de células marca-passo pode variar por alterações (1) na velocidade de despolarização durante a fase 4, (2) na negatividade máxima durante a fase 4, ou (3) no potencial limiar ([Fig. 16.18](#)). Quando a velocidade de despolarização diastólica lenta aumenta, o potencial limiar é atingido mais cedo e a frequência cardíaca aumenta. Um aumento no potencial limiar retarda o início da fase 0, e a frequência cardíaca é reduzida. Da mesma forma, quando o potencial negativo máximo aumenta, mais tempo é necessário para atingir o potencial limiar quando a velocidade de despolarização da fase 4 permanece inalterada, e a frequência cardíaca então diminui.



A



B

FIG. 16.18 Mecanismos Envolvidos nas Variações da Frequência dos Disparos Marca-Passo. A, A redução na inclinação (da onda a para a onda b) da despolarização diastólica lenta diminui a frequência de disparos. PL, potencial limiar. B, Um aumento no potencial limiar (de PL-1 para PL-2) ou um aumento na magnitude do potencial diastólico máximo (de a até d) também diminuem a frequência de disparos. (De Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. New York McGraw-Hill; 1960.)



Na clínica

Usualmente, a frequência de disparos do marca-passo é controlada pela atividade de ambas as divisões do sistema nervoso autônomo. Uma atividade aumentada dos nervos simpáticos por meio da liberação de norepinefrina aumenta a frequência cardíaca principalmente por aumentar a velocidade da despolarização diastólica lenta. Esse mecanismo de elevação da frequência cardíaca ocorre durante o esforço físico, a ansiedade ou em certas doenças como as infecciosas febris.

A atividade vagal aumentada por meio da liberação de acetilcolina diminui a frequência cardíaca ao hiperpolarizar a membrana das células marca-passo e reduzir a velocidade da despolarização diastólica lenta. Esses mecanismos de redução da frequência cardíaca ocorrem quando a atividade vagal é predominante sobre a atividade simpática. Um exemplo extremo é a síncope vasovagal, um breve período de vertigem ou de perda de consciência causado por um surto intenso de atividade vagal. Esse tipo de síncope é uma resposta reflexa à dor ou a certos estímulos psicológicos.

As alterações na atividade neural autônoma usualmente não alteram a frequência cardíaca pela alteração do nível de limiar da V_m nas células nodais marca-passo. Entretanto, certos fármacos antiarrítmicos, como a quinidina e a

procainamida, elevam o potencial limiar das células automáticas para valores menos negativos.

Base Iônica do Automatismo

Várias correntes iônicas contribuem para a despolarização diastólica lenta que ocorre caracteristicamente nas células automáticas do coração. Nas células marca-passo do nó SA, pelo menos três correntes iônicas medeiam a despolarização diastólica lenta: (1) uma corrente de efluxo de K^+ , i_K ; (2) uma corrente de influxo induzida por hiperpolarização, i_f ; e (3) uma corrente de influxo de Ca^{++} , I_{Ca} (Fig. 16.19).

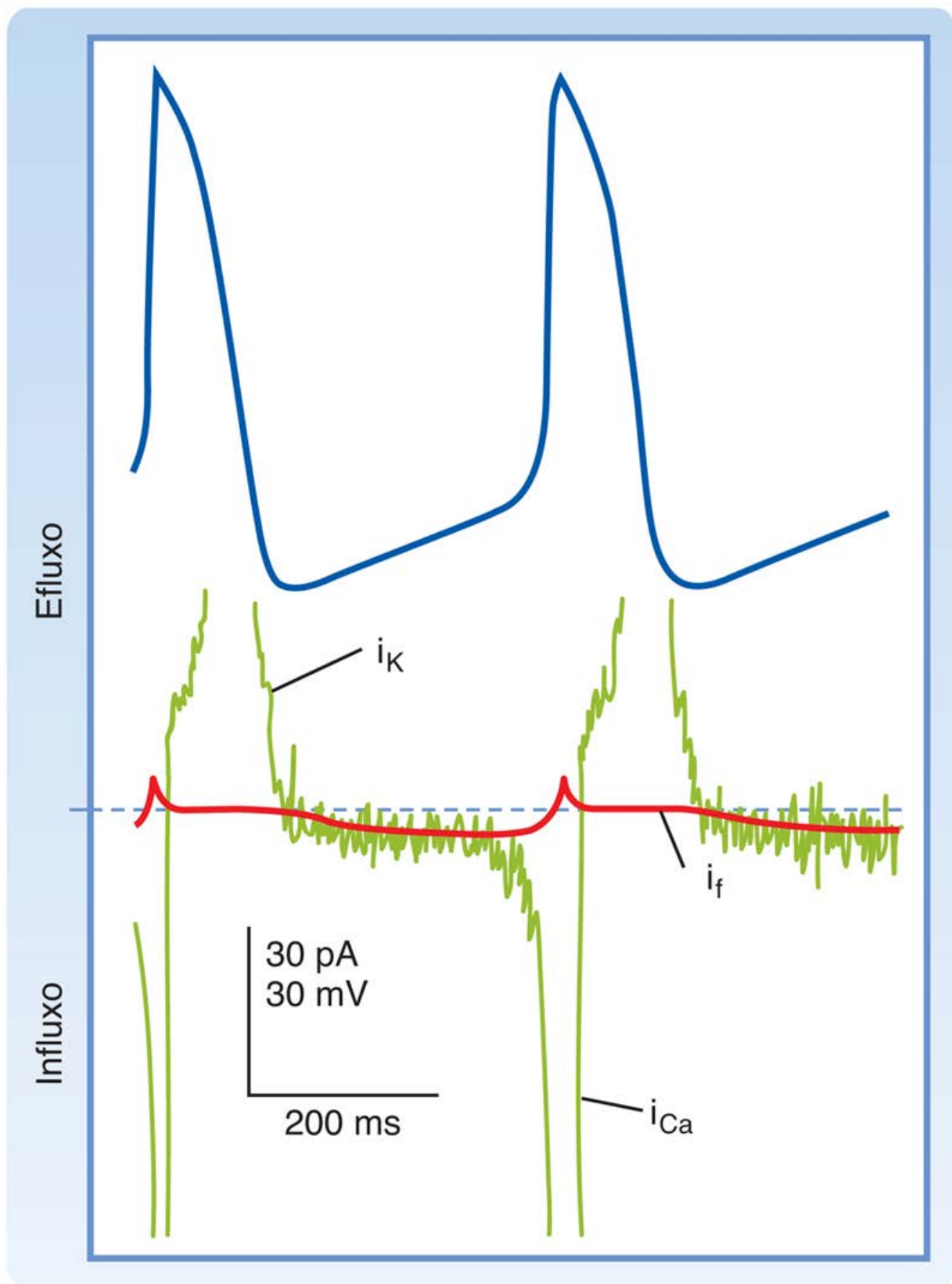


FIG. 16.19 As variações no potencial de membrana (traçado azul, metade superior) que ocorrem nas células do nó sinoatrial são produzidas por três correntes principais (traçado verde, metade inferior): a corrente de influxo de Ca^{++} (i_{Ca}); a corrente de influxo induzida por hiperpolarização (i_f), e a corrente de efluxo de K^+ (i_K). O traçado fino e irregular, em verde, mostra a corrente efetiva na membrana e o tempo aproximado da corrente de efluxo de K^+ repolarizante (i_K), da corrente de influxo induzida por hiperpolarização (i_f) e da corrente de Ca^{++} do tipo L (i_{Ca}). A linha espessa, em vermelho, no traçado da corrente indica a magnitude e a direção estimada da i_f . (Redesenhado de van Ginneken ACG, Giles W. J Physiol. 1991;434:57.)

O disparo repetitivo das células marca-passo começa com a corrente i_K . O efluxo de K^+ tende a repolarizar a célula após a subida do potencial de ação. O K^+ continua a se mover para fora bem além do tempo da repolarização máxima, mas seu efluxo diminui ao longo da fase 4 (Fig. 16.19). À medida que a corrente diminui, sua oposição aos efeitos despolarizantes

das duas correntes de influxo (i_f e i_{Ca}) também diminui gradualmente. Essa despolarização diastólica progressiva é mediada pelas correntes i_f e i_{Ca} , as quais se opõem ao efeito repolarizante da corrente i_k .

A corrente de influxo i_f é ativada próximo ao final da repolarização e conduzida principalmente pelo Na^+ através de canais específicos que diferem dos canais rápidos de sódio. A corrente foi apelidada de “curiosa” porque os pesquisadores não esperavam detectar uma corrente de influxo de Na^+ em células marca-passo ao final da repolarização. Essa corrente é ativada à medida que o potencial de membrana torna-se hiperpolarizado além de -50 mV. Quanto mais negativo o potencial de membrana nesse momento, maior a ativação da i_f .

A segunda corrente responsável pela despolarização diastólica é a corrente de Ca^{++} , I_{Ca} . Essa corrente é ativada próximo do final da fase 4 à medida que o potencial de membrana atinge o valor aproximado de -35 mV (Fig. 16.19). Uma vez ativados os canais de cálcio, aumenta o influxo de Ca^{++} nessas células. Esse influxo acelera a despolarização diastólica, que, então, deflagra o potencial de ação. Uma redução na $[Ca^{++}]$ extracelular (Fig. 16.20) ou a adição de antagonistas de canais de cálcio diminui a amplitude do potencial de ação e a velocidade da despolarização diastólica lenta em células do nó SA. As evidências indicam que outras correntes de íons – entre as quais uma corrente de influxo de Na^+ (i_{Na}) contínua (de segundo plano), a corrente de Ca^{++} do tipo T e a corrente de troca Na^+/Ca^{++} desencadeada pela liberação espontânea de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático – podem estar envolvidas na gênese do marca-passo. Essas observações ilustram os vários meios de sustentar essa função vital.¹

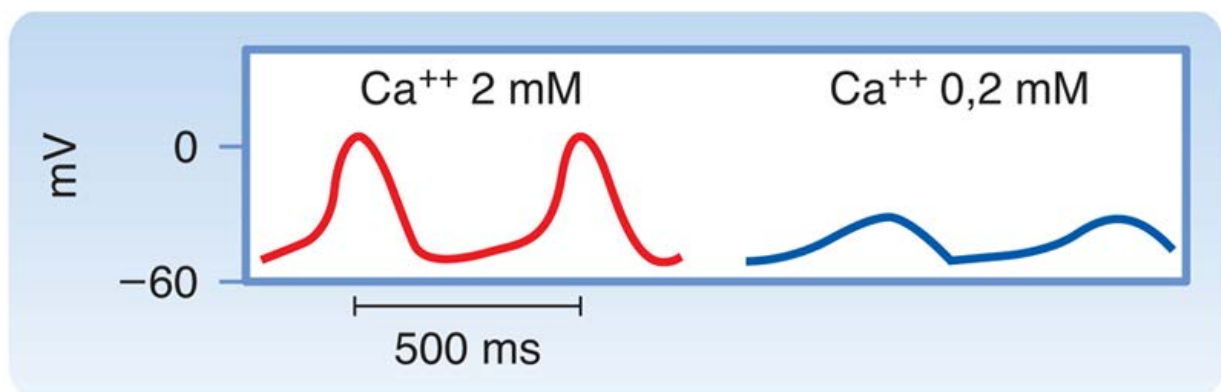


FIG. 16.20 Potenciais de Ação de Membrana Registrados em uma Célula Marca-Passo do Nó Sinoatrial. A concentração de Ca^{++} no banho foi reduzida de 2 para 0,2 mmol/L (“mM”). (Modificado de Kohlhardt M, et al. Basic Res Cardiol. 1976;71:17.)



Ao nível celular

A corrente i_f é ativada nas células do nó SA por hiperpolarização e controlada por nucleotídeos cíclicos, sendo chamada de HCN. Há quatro membros da família do gene HCN e esses canais são encontrados nos neurônios do sistema nervoso central que geram potenciais de ação repetitivamente. O segmento transmembrana 4 (S_4) da HCN tem muitos aminoácidos carregados positivamente que atuam como sensores de voltagem, os quais também estão presentes nos canais de sódio, potássio e cálcio dependentes de voltagem. O canal dominante expresso no coração deriva do gene HCN4. Mutações nos aminoácidos do segmento S_4 e no segmento de conexão entre S_4 e S_5 causam alterações acentuadas na ativação dependente de voltagem, de tal maneira que é necessária uma hiperpolarização maior para abrir o canal. Esse efeito é semelhante àquele da acetilcolina, e já foi proposto que a ocorrência de tais mutações no coração humano poderia ser responsável pela bradicardia sinusal e pela síndrome da doença sinusal.



Na clínica

Outras regiões do coração além do nó SA podem iniciar batimentos em circunstâncias especiais. Esses sítios são denominados focos ectópicos ou marca-passos ectópicos. Os focos ectópicos podem se tornar marca-passos quando (1) sua própria ritmicidade é estimulada, (2) quando a ritmicidade dos marca-passos primários é deprimida, ou (3) quando todas as vias de condução entre um foco ectópico e as regiões com maior ritmicidade são bloqueadas. Os marca-passos ectópicos podem atuar como um mecanismo de segurança quando os marca-passos primários falham. Entretanto, se um centro ectópico dispara enquanto o centro marca-passo primário ainda funciona, a atividade ectópica pode induzir distúrbios de ritmo esporádicos, tais como despolarizações prematuras, ou distúrbios contínuos de ritmo, como taquicardias paroxísticas (seção “Taquicardias Ectópicas”).

Os neurotransmissores autônomos afetam o automatismo ao alterarem as correntes iônicas na membrana. Os transmissores adrenérgicos aumentam as três correntes envolvidas no automatismo das células do nó SA. Para aumentar a velocidade da despolarização diastólica, o aumento de i_f e i_{Ca} pelos transmissores adrenérgicos deve exceder o aumento da i_K por esses mesmos transmissores.

A hiperpolarização induzida pela liberação de acetilcolina nas terminações do nervo vago no coração é produzida pela ativação de canais de potássio específicos: os canais de potássio regulados por acetilcolina (K_{ACh}). A acetilcolina também diminui as correntes i_f e i_{Ca} . Os efeitos neurais autônomos sobre as células cardíacas são descritos detalhadamente no [Capítulo 18](#).

Quando o nó SA ou outros componentes do complexo de marca-passo atrial é seccionado ou destruído, as células marca-passo na junção AV geralmente assumem a função de marca-passo para todo o coração. Depois de algum tempo, que pode variar de minutos a dias, as células automáticas dos átrios geralmente se tornam dominantes novamente e reassumem sua função de marca-passo. As fibras de Purkinje no sistema de condução especializado dos ventrículos também apresentam automatismo. De forma característica, essas fibras têm uma frequência de disparos muito baixa. Quando a junção AV não pode conduzir impulsos cardíacos dos átrios para os ventrículos, esses marca-passos idioventriculares na rede de fibras de Purkinje iniciam as contrações ventriculares, porém com frequência de apenas 30 a 40 batimentos/min.



Na clínica

Se um foco ectópico em um dos átrios subitamente aumenta a frequência de disparos (p. ex. 150 impulsos/min) em um sujeito com frequência cardíaca normal de 70 batimentos/min, o sítio ectópico se tornará o marca-passo para todo o coração. Se esse foco ectópico subitamente parar de disparar, o nó SA permanecerá brevemente quiescente por causa da supressão por hiperestimulação. O intervalo desde o final desse período até que o nó SA retorne a disparar é chamado de tempo de recuperação do nó sinusal. Nos pacientes com a síndrome da doença sinusal, o tempo de recuperação do nó sinusal é prolongado. O consequente período de assistolia (ausência de batimento cardíaco) pode causar perda de consciência.

Supressão por Hiperestimulação

O automatismo das células marca-passo diminui depois que essas células foram excitadas em uma frequência alta. Esse fenômeno é conhecido como supressão por hiperestimulação. Uma vez que o ritmo intrínseco do nó SA é maior que o de outros sítios marca-passo latentes no coração, o disparo do nó SA tende a suprimir o automatismo de outros loci.

A supressão por hiperestimulação resulta da atividade da ATPase de Na^+/K^+ da membrana. Certa quantidade de Na^+ entra na célula cardíaca durante cada despolarização. Quanto mais frequentemente a célula é despolarizada, mais Na^+ penetra na célula por minuto. Em frequências altas de excitação, a atividade da ATPase de Na^+/K^+ aumenta para remover essa grande quantidade de Na^+ . A atividade da ATPase de Na^+/K^+ hiperpolariza a célula porque três íons de Na^+ são eliminados pela bomba em troca de dois íons de K^+ que penetram na célula ([Cap. 1](#)). Portanto, a despolarização diastólica lenta exige mais tempo para atingir o limiar de disparo. Além disso, quando a hiperestimulação cessa repentinamente, a atividade da ATPase de Na^+/K^+ não diminui de imediato, mas permanece temporariamente superativa. Esse efluxo contínuo de Na^+ opõe-se à despolarização gradual da célula marca-passo durante a fase 4, e suprime temporariamente o automatismo intrínseco da célula.

Condução Atrial

A partir do nó SA, o impulso cardíaco espalha-se radialmente por todo o átrio direito ([Fig. 16.17](#)) ao longo das fibras miocárdicas atriais comuns a uma velocidade de condução de aproximadamente 1 m/s. Uma via especial, a banda miocárdica interatrial anterior (ou feixe de Bachmann), conduz o impulso do nó SA diretamente para o átrio esquerdo. A onda de excitação prossegue inferiormente pelo átrio direito atingindo, por fim, o nó AV ([Fig. 16.17](#)), que normalmente é a única rota de entrada do impulso cardíaco nos ventrículos.



Na clínica

Algumas pessoas possuem vias AV acessórias. Uma vez que frequentemente essas vias servem como parte de uma alça de reentrada (seção “Reentrada”), elas podem estar associadas a graves transtornos do ritmo cardíaco. A síndrome de Wolff-Parkinson-White, um transtorno congênito, é o distúrbio clínico mais comum no qual um feixe anômalo de fibras do miocárdio torna-se uma via acessória entre os átrios e os ventrículos. Usualmente, a síndrome não causa qualquer anormalidade funcional. O transtorno é detectado facilmente no ECG porque uma parte do ventrículo é excitada por esse feixe antes que o restante do ventrículo seja excitado pelo nó AV e o sistema His-Purkinje. Essa pré-excitação

aparece como uma configuração bizarra no complexo ventricular (QRS) do ECG. Às vezes, porém, uma alça de reentrada desenvolve-se, na qual o impulso atrial cursa para os ventrículos por uma dessas duas vias (nó AV ou feixe anômalo) e, então, retorna aos átrios por meio da outra dessas duas vias. A circulação contínua ao redor dessa alça leva a um ritmo muito rápido (taquicardia supraventricular). Esse ritmo rápido pode ser incapacitante porque não permite tempo suficiente para o enchimento ventricular. O bloqueio transitório do nó AV por uma injeção intravenosa de adenosina ou por aumento reflexo na atividade vagal (pressionando-se o pescoço sobre a região do seio carotídeo) geralmente elimina a taquicardia e restaura o ritmo sinusal normal.

Quando comparado com uma fibra ventricular típica, o platô atrial (fase 2) é mais curto e menos desenvolvido, e a repolarização (fase 3) é mais lenta (Fig. 16.10). A duração do potencial de ação nos miócitos atriais é menor que a duração do potencial de ação nos miócitos ventriculares, pois o efluxo de K^+ é maior durante o platô nos miócitos atriais do que nos miócitos ventriculares. A presença de uma corrente de K^+ ultrarrápida (I_{Kur}) nos miócitos atriais, mas não nos miócitos ventriculares, contribui para o maior efluxo de K^+ e potenciais de ação mais curtos nos miócitos atriais.

Condução Atrioventricular

A onda de estimulação atrial atinge os ventrículos através do nó AV. Nos humanos adultos, esse nó tem aproximadamente 15 mm de comprimento, 10 mm de largura e 3 mm de espessura, e está situado posteriormente do lado direito do septo interatrial próximo ao óstio do seio coronário. O nó AV contém os mesmos dois tipos de células que o nó SA, mas as células redondas no nó AV são menos abundantes e as células alongadas são as predominantes.

O nó AV é composto por três regiões funcionais: (1) a região atrionodal (AN), ou zona de transição entre o átrio e o restante do nó; (2) a região nodal (N), ou porção média do nó AV; e (3) a região nodal de His (NH), ou a zona na qual as fibras se fundem gradualmente com o feixe de His, que é a porção superior do sistema especializado de condução para os ventrículos (Fig. 16.17). Normalmente, o nó AV e o feixe de His são as únicas vias pelas quais o impulso cardíaco passa dos átrios para os ventrículos.

Vários aspectos da condução AV são de importância fisiológica e clínica. O principal atraso na condução de impulsos dos átrios para os ventrículos ocorre nas regiões AN e N do nó AV. A velocidade de condução é, na verdade, menor na região N que na região AN. Entretanto, a extensão da via é substancialmente maior na região AN que na região N. Em um ECG (seção “Eletrocardiografia Escalar”), os tempos de condução pelas regiões AN e N são responsáveis pelo atraso entre o início da onda P (manifestação elétrica da excitação atrial) e o complexo QRS (manifestação elétrica da excitação ventricular). Funcionalmente, o atraso entre as excitações atrial e ventricular permite um enchimento ventricular ótimo durante a contração atrial.

Na região N, os potenciais de ação de resposta lenta prevalecem. O potencial de repouso é de aproximadamente -60 mV, a velocidade da despolarização é baixa (≈ 5 V/s) e a velocidade de condução é de aproximadamente 0,05 m/s.² A tetrodotoxina, a qual bloqueia os canais rápidos de sódio, virtualmente não tem efeito sobre os potenciais de ação nessa região (ou sobre quaisquer outras fibras de resposta lenta). Por outro lado, os antagonistas dos canais de cálcio reduzem a amplitude e a duração dos potenciais de ação (Fig. 16.21) e deprimem a condução AV.

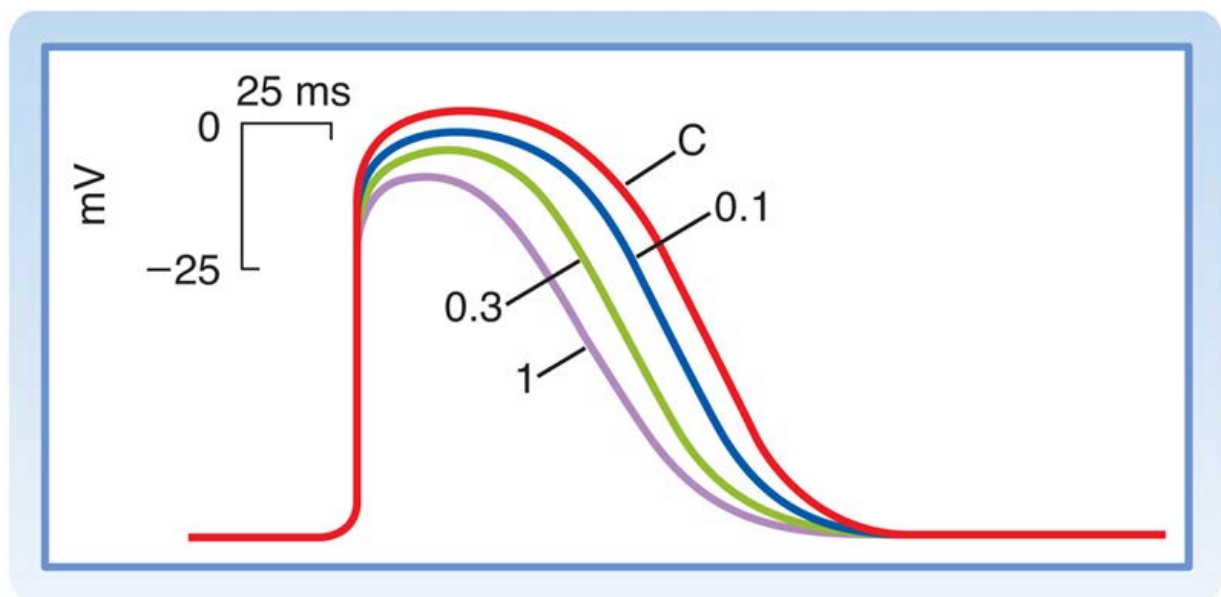


FIG. 16.21 Potenciais de membrana registrados em célula do nó atrioventricular sob condições controle (C) e na presença do antagonista de canais de cálcio, diltiazem, nas concentrações de 0,1, 0,3 e 1 $\mu\text{mol/L}$. (Redesenhado de Hirth et al. J Mol Cell Cardiol. 1983;15:799.)

Como outros potenciais de ação de resposta lenta, o período refratário relativo das células da região N estende-se bem além do período de repolarização completa; isto é, essas células exibem refratariedade pós-repolarização (Fig. 16.15). À medida que a frequência cardíaca aumenta, o tempo entre as sucessivas despolarizações atriais diminui e a condução pela junção AV torna-se mais lenta. O prolongamento anormal do tempo de condução AV é denominado bloqueio AV de primeiro grau (seção “Bloqueios da Condução Atrioventricular”). A maioria dos prolongamentos da condução AV induzida por aumento da frequência atrial ocorre na região N do nó AV.

Os impulsos tendem a serem bloqueados no nó AV por frequências de estimulação que são facilmente conduzidas em outras regiões do coração. Se os átrios são despolarizados em uma alta frequência de repetições, somente uma fração (ou seja, a metade) dos impulsos atriais pode ser conduzida pela junção AV até os ventrículos. O padrão de condução no qual apenas uma fração dos impulsos atriais é conduzida para os ventrículos é chamado de bloqueio AV de segundo grau (seção “Bloqueios da Condução Atrioventricular”). Esse tipo de bloqueio pode proteger os ventrículos de frequências de contração excessivas quando o tempo de enchimento entre as contrações for inadequado.

Podem ocorrer condução retrógrada pelo nó AV. Entretanto, o tempo de condução é significativamente mais longo e o impulso é bloqueado a taxas de repetição mais baixas quando tal impulso é conduzido na direção retrógrada em vez de anterógrada. Além disso, o nó AV é um sítio comum para reentrada (seção “Reentrada”).

Como acontece no nó SA, o sistema nervoso autônomo regula a condução AV. A atividade vagal fraca pode simplesmente prolongar o tempo de condução AV. Por isso, em uma dada duração do ciclo, o tempo da condução átrio-His ou o da condução átrio-ventrículo é prolongado pela estimulação vagal. Uma atividade vagal mais forte pode levar alguns, ou todos, os impulsos que chegam dos átrios a serem bloqueados no nó. O padrão de condução no qual nenhum dos impulsos atriais chega aos ventrículos é chamado de bloqueio AV de terceiro grau, ou completo (seção “Bloqueios da Condução Atrioventricular”). O atraso induzido pelo vago ou a falta de condução pelo nó AV ocorre principalmente na região N. Esse efeito da estimulação vagal reflete a ação da acetilcolina, que hiperpolariza a membrana das fibras de condução na região N (Fig. 16.22). Quanto maior a hiperpolarização no momento da chegada do impulso atrial, maior o prejuízo à condução AV.

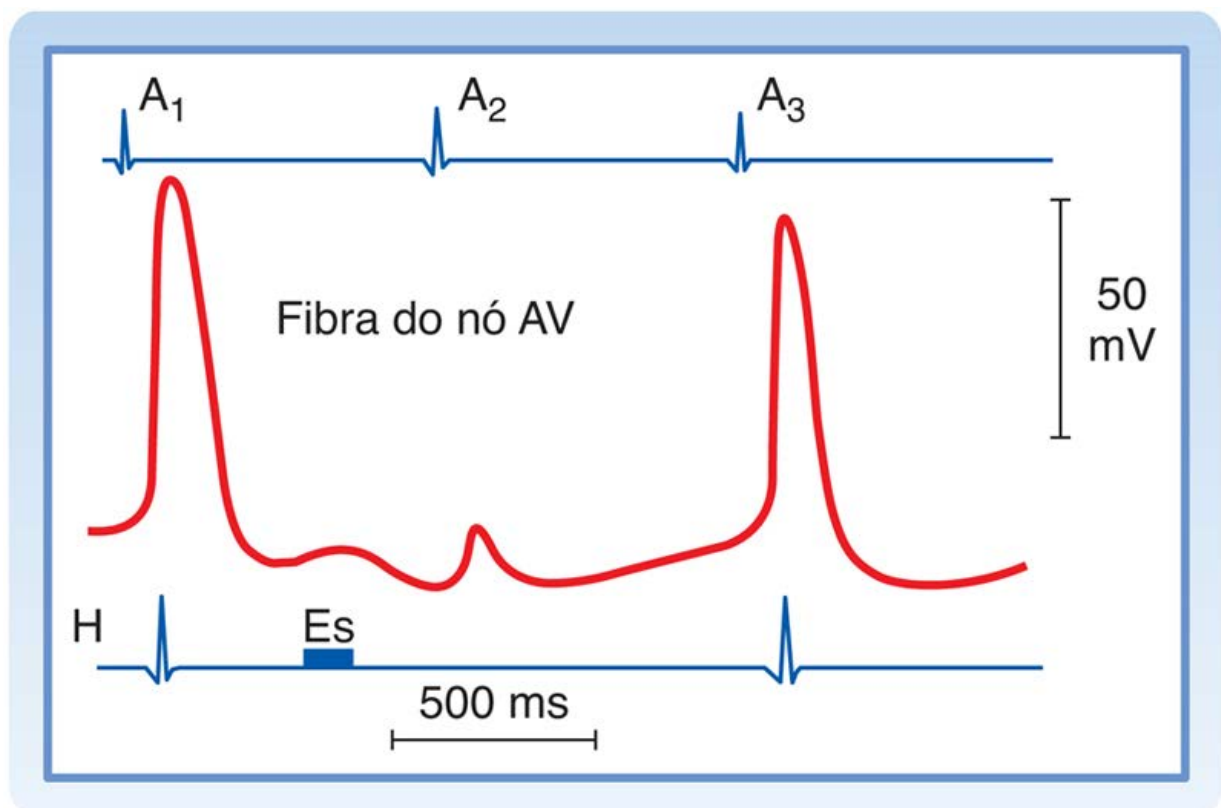


FIG. 16.22 Efeitos de um Breve Estímulo Vagal (Es) no Potencial Transmembrana. Essa resposta foi registrada em uma fibra nodal atrioventricular (AV) (traçado vermelho). Potenciais de ação compostos foram registrados do átrio (A_1 , A_2 , A_3 ; traçado azul superior) e do sistema His-Purkinje (H; traçado azul inferior). Observe que, logo após a estimulação vagal, a membrana da fibra foi hiperpolarizada. A excitação atrial (A_2) que chegou ao nó AV quando a célula estava hiperpolarizada não foi conduzida, como denotado pela ausência de despolarização no eletrograma de His (H). As excitações atriais que precederam (A_1) e se seguiram (A_3) à estimulação A_2 foram conduzidas para a região do feixe de His. (Redesenhado de Mazgalev T. et al. Am J Physiol. 1986;251:H631.)

Por outro lado, os nervos simpáticos cardíacos facilitam a condução AV. Eles reduzem o tempo de condução e aumentam a ritmicidade dos marca-passos latentes na junção AV. A norepinefrina liberada nos terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos aumenta a amplitude e a velocidade da despolarização dos potenciais de ação das células do nó AV, principalmente nas regiões AN e N.

Condução Ventricular

O feixe de His passa subendocardialmente pelo lado direito do septo interventricular por aproximadamente 1 cm e, então, divide-se nos ramos direito e esquerdo do feixe (Fig. 16.17). O ramo direito, uma continuação direta do feixe de His, continua em sentido descendente pelo lado direito do septointerventricular. O ramo esquerdo, consideravelmente mais espesso que o direito, surge quase perpendicular ao feixe de His e perfura o septo interventricular. Na superfície subendocárdica do lado esquerdo do septo interventricular, o ramo esquerdo do feixe divide-se em uma parte anterior fina e outra posterior espessa.



Na clínica

A condução de impulsos no ramo direito ou esquerdo do feixe, ou em qualquer divisão do ramo esquerdo, pode ser prejudicada. Bloqueios de condução podem se desenvolver em uma ou mais dessas vias de condução como consequência de doença arterial coronariana ou de processos degenerativos associados ao envelhecimento, e podem dar origem a padrões característicos de ECG. O bloqueio de qualquer um dos ramos do feixe principal é conhecido como bloqueio de ramo direito ou esquerdo do feixe. O bloqueio de qualquer divisão do ramo esquerdo do feixe é chamado de semibloqueio esquerdo anterior ou posterior.

O ramo direito do feixe e as duas divisões do ramo esquerdo subdividem-se em uma rede complexa de fibras de condução, chamadas de fibras de Purkinje, que se espalham pelas superfícies subendocárdicas de ambos os ventrículos. Essas fibras possuem sarcômeros abundantes, linearmente distribuídos, assim como os miócitos. Entretanto, o sistema tubular transversal (T), que é bem desenvolvido nos miócitos, está ausente nas fibras de Purkinje de muitas espécies. Essas fibras são as maiores células do coração: 70 a 80 μm de diâmetro, em comparação com 10 a 15 μm de diâmetro dos miócitos ventriculares. Em parte devido ao grande diâmetro das fibras de Purkinje, a velocidade de condução (1 a 4 m/s) nessas fibras supera a de qualquer outro tipo de fibra do coração. A maior velocidade de condução permite a ativação rápida de toda a superfície endocárdica dos ventrículos.

Os potenciais de ação registrados das fibras de Purkinje lembram aqueles das fibras miocárdicas ventriculares comuns. Entretanto, devido ao longo período refratário dos potenciais de ação das fibras de Purkinje, muitas excitações prematuras dos átrios são conduzidas pela junção AV, mas são então bloqueadas pelas fibras de Purkinje. O bloqueio dessas excitações atriais evita a contração prematura dos ventrículos. Essa função de proteção dos ventrículos contra os efeitos da despolarização atrial prematura é especialmente pronunciada nas frequências cardíacas lentas porque a duração do potencial de ação e, portanto, do período refratário efetivo, das fibras de Purkinje varia inversamente com a frequência cardíaca (Fig. 16.16). Nas frequências cardíacas lentas, o período refratário efetivo das fibras de Purkinje é especialmente prolongado.³Diferentemente do que acontece com essas fibras, o período refratário efetivo das células do nó AV não se altera substancialmente dentro da faixa normal de frequências cardíacas e, na verdade, aumenta nas frequências cardíacas muito rápidas. Portanto, quando o átrio é estimulado em frequências de repetição elevadas, é o nó AV que normalmente protege os ventrículos dessas frequências excessivamente altas.

As primeiras porções dos ventrículos a serem estimuladas pelos impulsos provenientes do nó AV são o septo interventricular (exceto a porção basal) e os músculos papilares. A onda de ativação espalha-se pela substância do septo vinda de ambas as superfícies endocárdicas esquerda e direita. A contração precoce do septo torna-o mais rígido e permite que ele sirva como um ponto de ancoragem para a contração do miocárdio ventricular remanescente. Além disso, a contração precoce dos músculos papilares evita a eversão das válvulas AV para o interior dos átrios durante a sístole ventricular.

As superfícies endocárdicas de ambos os ventrículos são ativadas rapidamente, mas a onda de excitação espalha-se do endocárdio para o epicárdio a uma velocidade mais lenta ($\approx 0,3$ a $0,4$ m/s). A superfície epicárdica do ventrículo direito é ativada primeiro que a do ventrículo esquerdo porque a parede ventricular direita é notadamente mais fina que a esquerda. Além disso, as regiões epicárdicas apical e central de ambos os ventrículos são ativadas um pouco antes que suas respectivas regiões basais. As últimas porções dos ventrículos a serem excitadas são as regiões epicárdicas basais posteriores e uma pequena zona na porção basal do septo interventricular.

Reentrada

As condições necessárias para a reentrada (definida no quadro a seguir) estão ilustradas na Figura 16.23. Em cada um dos quatro painéis, um único feixe de fibras cardíacas divide-se em um ramo esquerdo e um ramo direito. Um feixe de conexão cursa entre os dois ramos. Normalmente, o impulso que se move pelo feixe único é conduzido ao longo dos ramos esquerdo e direito (Fig. 16.23A). Assim que o impulso atinge o feixe de conexão (Fig. 16.23C), ele entra por ambos os lados e começa a se extinguir no ponto de colisão. O impulso do lado esquerdo não pode prosseguir, pois o tecido à sua frente é absolutamente refratário; ele acabou de ser despolarizado a partir da outra direção. O impulso também não pode passar pelo feixe de conexão a partir da direita pelo mesmo motivo.

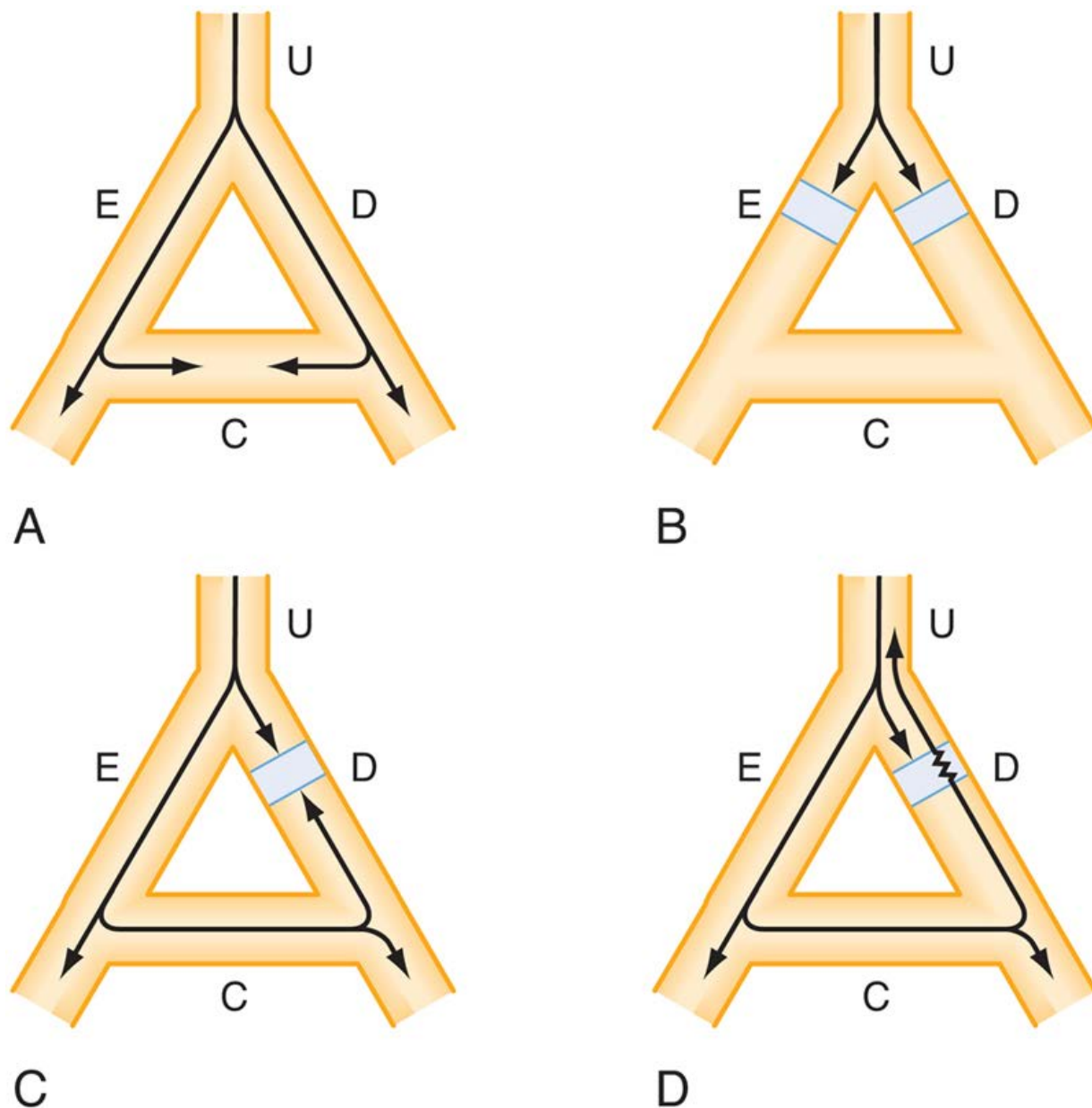


FIG. 16.23 O Papel do Bloqueio Unidirecional na Reentrada. A, Uma onda de excitação cursando ao longo do feixe único (U) de fibras contínuas em direção aos ramos esquerdo (E) e direito (D). A onda de despolarização entra no ramo de conexão (C) de ambas as terminações e se extingue na zona de colisão. B, A onda é bloqueada nos ramos E e D. C, Existe um bloqueio bidirecional no ramo D. D, Existe um bloqueio unidirecional no ramo D. O impulso anterógrado está bloqueado, mas o impulso retrógrado é conduzido e reentra no feixe U.

A [Figura 16.23B](#) mostra que o impulso não pode completar o circuito se houver um bloco anterógrado nos ramos esquerdo e direito do feixe de fibras. Além disso, se houver um bloqueio bidirecional em qualquer ponto da alça (p. ex., ramo R na [Fig. 16.23C](#)), o impulso também não poderá reentrar.



Na clínica

Em certas condições, um impulso cardíaco pode reestimar alguma região miocárdica pela qual ele tenha passado anteriormente. Esse fenômeno, conhecido como reentrada, é responsável por muitas arritmias clínicas (distúrbios do ritmo cardíaco). A reentrada pode ser ordenada ou aleatória. Na primeira, o impulso atravessa uma via anatômica fixa, enquanto na segunda a via altera-se continuamente.

Uma condição necessária para a reentrada é que em algum ponto da alça o impulso possa passar em uma direção, mas não na outra. Esse fenômeno é chamado de bloqueio unidirecional. Como mostrado na [Figura 16.23D](#), o impulso pode atravessar pelo ramo esquerdo normalmente, mas é bloqueado na direção anterógrada no ramo direito por causa de alguma alteração patológica nas células miocárdicas nesse ramo. O impulso que estava sendo conduzido pelo ramo esquerdo e pelo ramo de conexão pode então ser capaz de penetrar na região deprimida do ramo direito na direção retrógrada, mesmo que o impulso anterógrado tenha sido bloqueado antes nesse mesmo sítio. Por que o impulso anterógrado, mas não o

retrógrado, é bloqueado? A razão para isso é que o impulso anterógrado chega à região deprimida do ramo direito antes que o impulso retrógrado, pois a extensão da via percorrida pelo impulso anterógrado é muito curta, enquanto o impulso retrógrado atravessa uma via muito mais longa. Portanto, o impulso anterógrado pode ser bloqueado simplesmente porque chega à região deprimida durante seu período refratário efetivo. Se o impulso retrógrado for suficientemente retardado, o período refratário na região afetada já pode ter terminado e o impulso pode então ser conduzido de volta por essa região e retornar ao feixe único.

Embora o bloqueio unidirecional seja uma condição necessária para a reentrada, ele sozinho não pode fazê-lo. Para que a reentrada aconteça, o período refratário efetivo da região de reentrada deve ser mais curto que o tempo de condução ao redor da alça. Na [Figura 16.23D](#), se o tecido além da zona deprimida no ramo direito ainda estiver refratário da despolarização anterógrada, o impulso retrógrado não será conduzido pelo ramo do feixe único. Portanto, as condições que promovem a reentrada são aquelas que prolongam o tempo de condução ou encurtam o período refratário efetivo.

As características funcionais dos vários componentes das alças de reentrada responsáveis por arritmias cardíacas específicas são diversas. Algumas alças são grandes e envolvem por completo os feixes de condução especializados, enquanto outras são microscópicas. A alça pode incluir fibras miocárdicas, fibras de condução especializadas, células nodais e tecidos juncionais em quase todos os arranjos concebíveis. Além disso, as várias células cardíacas na alça podem ser normais ou anormais.

A velocidade de propagação ao longo de uma fibra de condução cardíaca multicelular é normalmente facilitada pelas junções comunicantes que ficam entre as fibras de condução consecutivas. Variações na estrutura proteica das conexinas nas junções comunicantes podem afetar a velocidade de propagação ao longo dessas fibras. A estrutura química das conexinas específicas pode variar localmente nos tecidos cardíacos e, como resultado, pode estabelecer variações locais na velocidade de propagação. Essas variações tópicas na velocidade podem incluir as regiões de bloqueio unidirecional que induzem distúrbios no ritmo reentrante.

Atividade Deflagrada

A atividade deflagrada é assim chamada porque está sempre acoplada a um potencial de ação precedente. Uma vez que a atividade reentrante também está acoplada a um potencial de ação precedente, as arritmias induzidas pela atividade deflagrada são geralmente difíceis de distinguir daquelas induzidas pela reentrada. A atividade deflagrada é causada pelas pós-despolarizações, das quais dois tipos são reconhecidas: pós-despolarizações precoces (EADs) e pós-despolarizações tardias (DADs). As EADs podem surgir ao final do platô do potencial de ação (fase 2) ou aproximadamente na metade da repolarização (fase 3), enquanto as DADs ocorrem perto do fim da repolarização ou logo após a repolarização completa (fase 4).

Pós-Despolarizações Precoces

As EADs ocorrem mais facilmente quando a frequência cardíaca prevalente é lenta; a frequência cardíaca rápida reduz as EADs ([Fig. 16.24](#)). Elas também têm mais probabilidade de ocorrer nas células cardíacas com potenciais de ação prolongados do que nas células com potenciais de ação mais curtos. Por exemplo, as EADs podem ser mais prontamente induzidas nos miócitos da região mesocárdica das paredes ventriculares do que nos miócitos das regiões endocárdicas ou epicárdicas devido ao potencial de ação mais prolongado dos miócitos mesocárdicos ([Fig. 16.5](#)). Certos fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, prolongam o potencial de ação. Como consequência, esses medicamentos aumentam a probabilidade de ocorrência das EADs. Logo, alguns fármacos antiarrítmicos também são pró-arrítmicos.

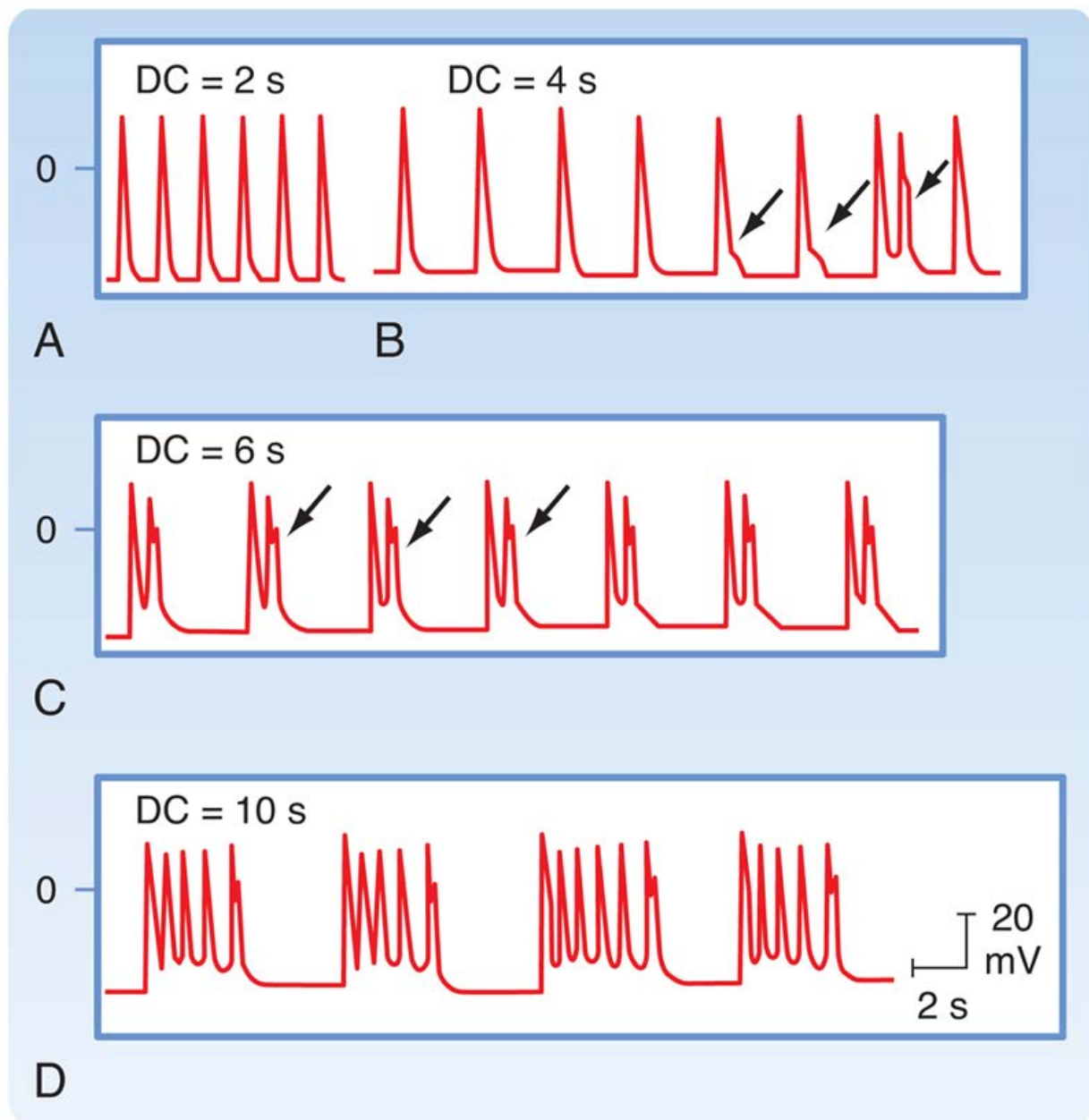


FIG. 16.24 Efeito do Pacing em Diferentes Durações de Ciclo (DC) em Pós-Despolarizações Precoces (EADs) Induzidas por Césio em uma Fibra de Purkinje. A, As EADs não são evidentes. B, Primeiras aparições das EADs (setas). A terceira EAD atinge o liminar e dispara um potencial de ação (terceira seta). C, As EADs que aparecem após cada despolarização induzida disparam um potencial de ação. D, Os potenciais de ação disparados ocorrem em rajadas. (Modificado de Damiano BP, Rosem M. *Circulation*. 1984;69:1013.)



Ao nível celular

Em alguns casos, as mutações no gene que codifica a conexina 40 (GJA5) estão relacionadas com o desenvolvimento da fibrilação atrial. Essa mutação prejudica a estrutura das junções comunicantes nos miócitos e, portanto, reduz o acoplamento elétrico das células, como descrito por Gollob MH et al. (2006).

A correlação direta entre a duração do potencial de ação de uma célula e sua suscetibilidade às EADs está relacionada com o tempo exigido para que os canais de cálcio nas membranas celulares se recuperem da inativação. Quando os potenciais de ação são suficientemente prolongados, os canais de cálcio que foram ativados no começo do platô têm tempo suficiente para se recuperarem da inativação e, por isso, podem ser reativados antes da repolarização completa das células. Essa ativação secundária poderia então desencadear uma EAD.

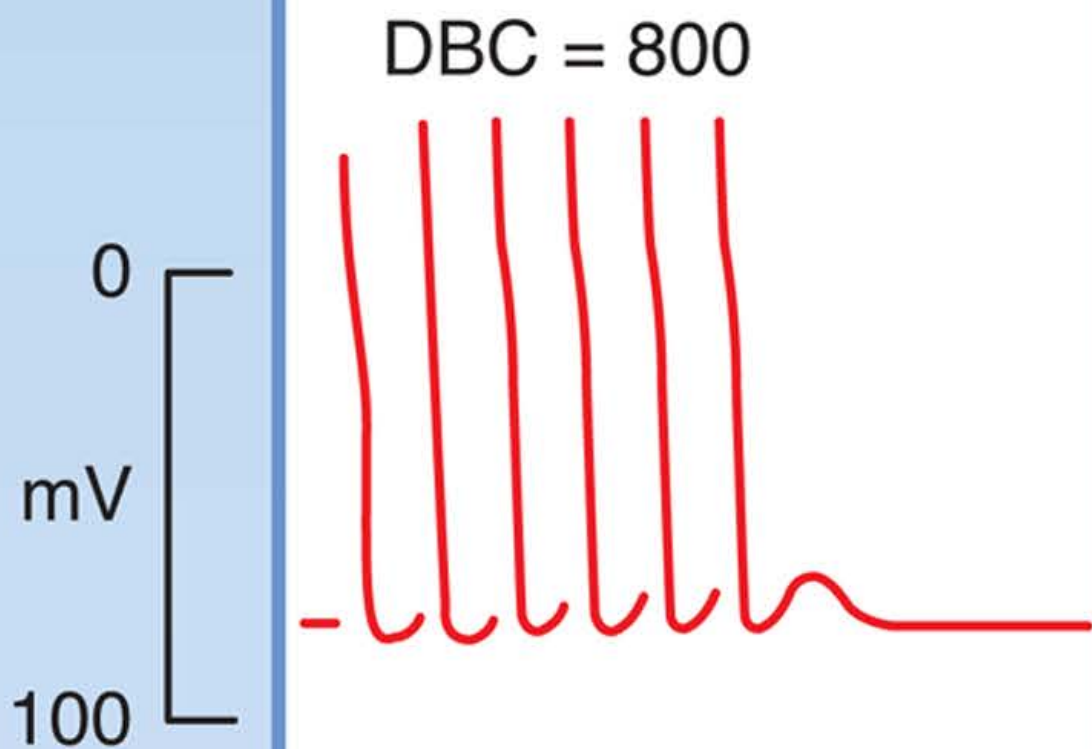


Na clínica

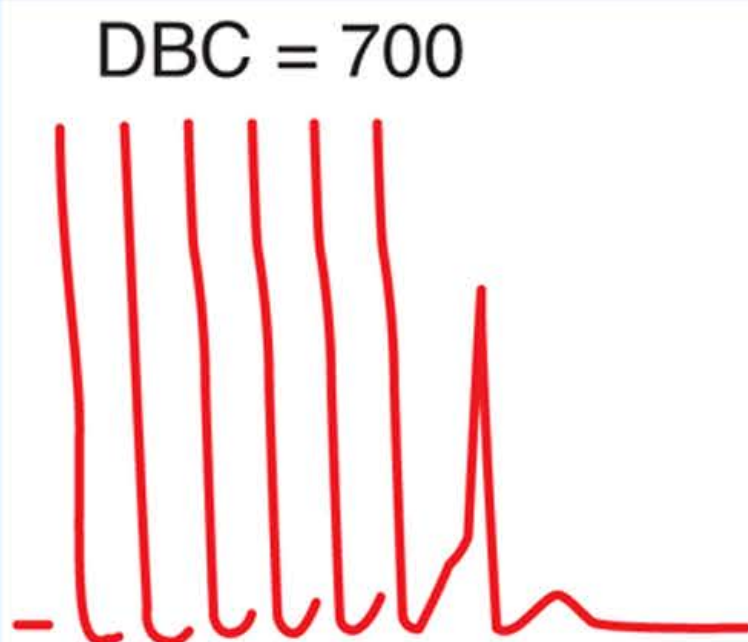
O significado patológico das EADs foi reconhecido em conexão com a síndrome do QT longo congênita ou induzida por fármaco. À medida que o potencial de ação alonga-se, as EADs ocorrem e causam automatismo deflagrado. No eletrocardiograma, esse problema manifesta-se como taquicardia ventricular polimórfica, também chamada de torsades de pointes. Os episódios de torsades de pointes podem ser autolimitantes, mas também podem progredir para fibrilação ventricular e morte súbita. A hipocalemia e a bradicardia (Fig. 16.24) são marcadores clínicos desse quadro. A restauração do K^+ extracelular aos níveis normais e o aumento da frequência cardíaca são duas abordagens usadas para superar a propensão ao desenvolvimento de torsades de pointes.

Pós-Despolarizações Tardias

Em contraste com as EADs, as DADs têm mais probabilidade de ocorrer quando a frequência cardíaca é alta (Fig. 16.25). As DADs estão associadas à $[Ca^{++}]$ intracelular elevada. As amplitudes das DADs são aumentadas pelas intervenções que elevam a $[Ca^{++}]$ intracelular, tais como o aumento da $[Ca^{++}]$ extracelular e a administração de quantidades tóxicas de glicosídeos digitálicos. Os níveis elevados de Ca^{++} intracelular provocam a liberação oscilatória de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático. Consequentemente, nas células miocárdicas, as DADs são acompanhadas por pequenas alterações rítmicas na força desenvolvida. A $[Ca^{++}]$ intracelular elevada também ativa certos canais de membrana que permitem a passagem de Na^+ e K^+ . O fluxo efetivo desses cátions constitui uma corrente de influxo transiente (i_{ti}) que contribui para o aparecimento das DADs. A $[Ca^{++}]$ intracelular elevada também pode ativar o sistema antiporte $3Na^+-Ca^{++}$. Esse sistema antiporte eletrogênico que move três íons de Na^+ para dentro da célula para cada íon de Ca^{++} liberado também cria uma corrente efetiva de influxo de cátion que contribui para o aparecimento das DADs.



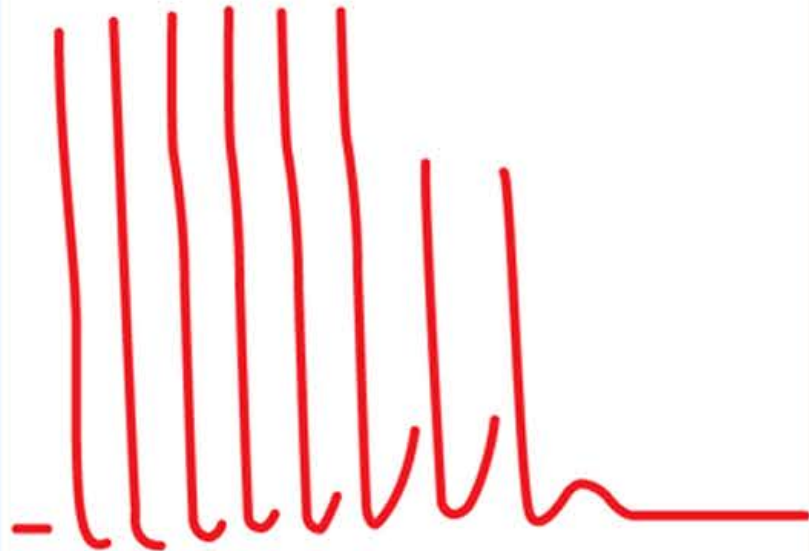
A



• • • • •

B

DBC = 600



• • • • •

C

DBC = 500





FIG. 16.25 Potenciais de Ação Transmembrana Registrados em Fibras de Purkinje. A acetilestrofantidina, um glicosídeo digitalico, foi adicionada ao banho e sequências de seis batimentos induzidos (indicados pelos pontos) foram produzidos em uma duração básica de ciclo (DBC) de 800 (A), 700 (B), 600 (C) e 500 (D) ms. Observe que os pós-potenciais tardios ocorreram depois dos batimentos induzidos e que esses pós-potenciais atingiram o limiar após o último batimento induzido de B a D. (De Ferrier GR, et al. *Circ Res.* 1973;32:600.)

Eletrocardiografia

O ECG permite aos médicos inferirem o curso dos impulsos elétricos cardíacos a partir do registro das variações em potenciais elétricos em vários loci na superfície do corpo. Ao analisar os detalhes dessas flutuações do potencial elétrico, o médico obtém uma percepção valiosa (1) da orientação anatômica do coração; (2) dos tamanhos relativos de suas câmaras; (3) dos vários distúrbios de ritmos e condução; (4) da extensão, da localização e do progresso do dano isquêmico ao miocárdio; (5) dos efeitos de concentrações alteradas de eletrólitos; e (6) da influência de certos fármacos (notadamente os digitalicos, os agentes antiarrítmicos e os antagonistas de canais de cálcio). Uma vez que a eletrocardiografia é uma disciplina extensa e complexa, somente seus princípios elementares são considerados nesta seção.

Eletrocardiografia Escalar

Na eletrocardiografia, uma derivação é a conexão elétrica desde a pele do paciente até um dispositivo de registro (eletrocardiógrafo) que mede a atividade elétrica do coração. O sistema de derivações usado para registrar ECGs de rotina é orientado em certos planos do corpo. Os diversos eventos elétricos que existem no coração a qualquer momento podem ser representados por um vetor tridimensional (quantidade com magnitude e direção). Um sistema de registro de derivações orientadas em um determinado plano detecta somente a projeção do vetor tridimensional naquele plano. A diferença de potencial entre dois eletrodos de registro representa a projeção do vetor na linha entre as duas derivações. Os componentes vetoriais projetados nessas linhas não são vetores, mas quantidades escalares (tendo magnitude, mas não direção). Consequentemente, o registro das variações na diferença de potencial entre dois pontos na superfície da pele ao longo do tempo é chamado de ECG escalar.

O ECG escalar detecta alterações temporais no potencial elétrico entre algum ponto na superfície da pele e um eletrodo indiferente ou entre pares de pontos nessa superfície. O impulso cardíaco progride pelo coração em um padrão tridimensional complexo. Assim, a configuração precisa do ECG varia de indivíduo para indivíduo e, em um dado indivíduo, o padrão varia com a localização anatômica das derivações. A representação gráfica do impulso elétrico registrado em um ECG é chamada de traçado.

Em geral, o traçado consiste nas ondas P, QRS e T (Fig. 16.26). A onda P reflete a propagação da despolarização pelos átrios, a onda QRS (ou complexo) reflete a despolarização dos ventrículos e a onda T reflete a repolarização dos ventrículos (a repolarização dos átrios é mascarada pela despolarização ventricular). O intervalo PR (ou, mais precisamente, o intervalo PQ) é a medida do tempo desde o início da ativação atrial até o início da ativação ventricular; normalmente, ele varia de 0,12 a 0,20 segundo. Uma grande fração desse tempo envolve a passagem do impulso pelo sistema de condução AV. Os prolongamentos patológicos do intervalo PR estão associados a transtornos na condução AV. Esses transtornos podem ser produzidos por mecanismos inflamatórios, circulatórios, farmacológicos ou neuronais.

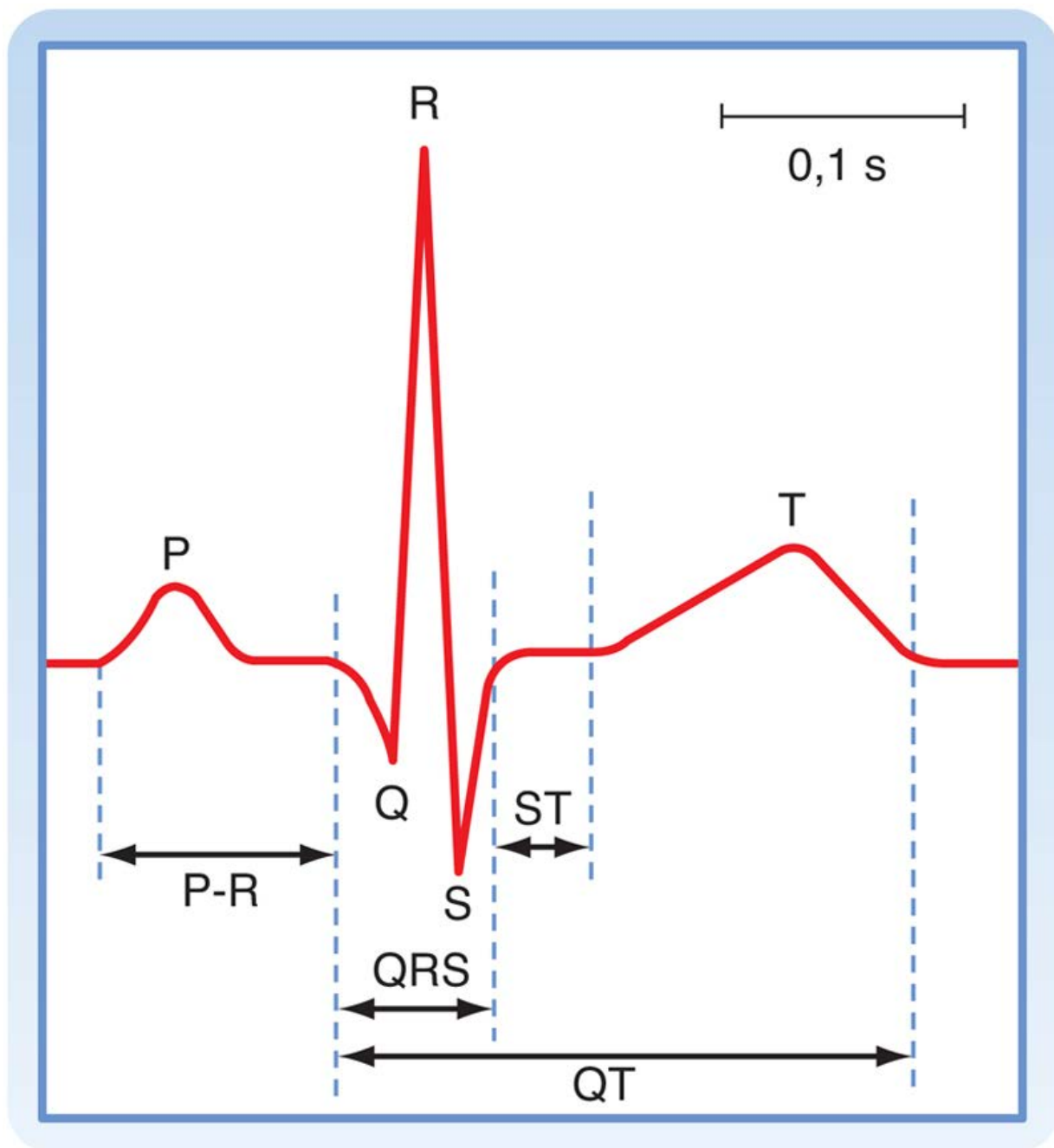


FIG. 16.26 Deflexões e intervalos importantes de um eletrocardiograma escalar típico.

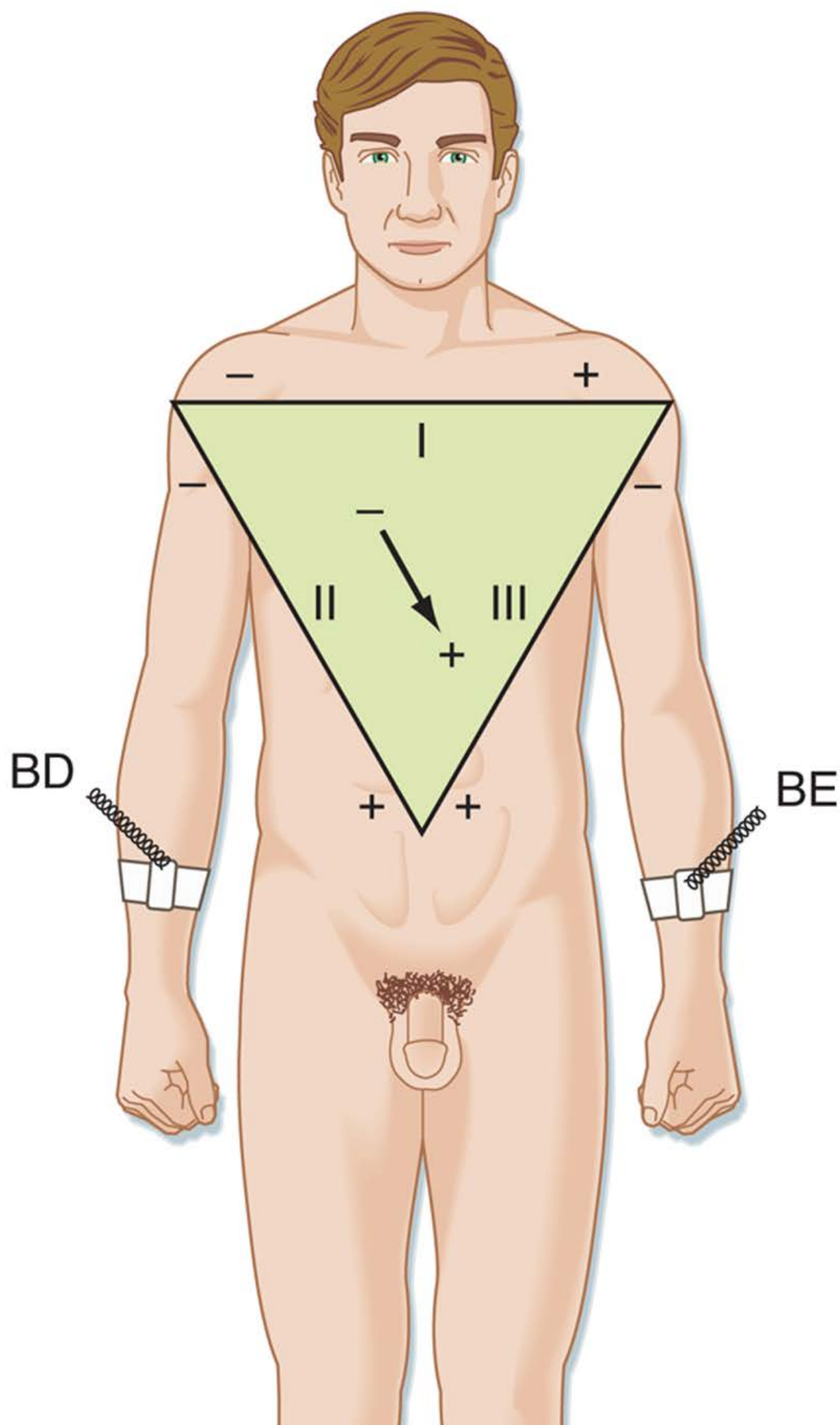
A configuração e a amplitude do complexo QRS variam consideravelmente entre os indivíduos. A duração é normalmente entre 0,06 e 0,10 segundo. Um complexo QRS com prolongamento anormal pode indicar bloqueio nas vias normais de condução pelos ventrículos (tal como um bloqueio no ramo esquerdo ou direito do feixe). Durante o intervalo ST, todo o miocárdio ventricular está despolarizado. Por isso, o segmento ST normalmente ocorre na linha isoeletrica. Qualquer desvio apreciável do segmento ST da linha isoeletrica pode indicar dano isquêmico no miocárdio. O intervalo QT, às vezes conhecido como o período de “sístole elétrica” dos ventrículos, está intimamente correlacionado com a duração média do potencial de ação dos miócitos ventriculares. Esse intervalo dura cerca de 0,4 segundo, mas varia inversamente com a frequência cardíaca, principalmente porque a duração do potencial de ação nas células miocárdicas também varia inversamente com a frequência cardíaca (Fig. 16.16).

Na maioria das derivações, a onda T é defletida na mesma direção a partir da linha isoeletrica como o maior componente do complexo QRS, embora as ondas T bifásicas (i. e., na direção oposta) sejam perfeitamente normais em certas derivações. O desvio da onda T e do complexo QRS na mesma direção a partir da linha isoeletrica indica que o processo de repolarização segue na direção contrária à do processo de despolarização. Ondas T anormais quanto à direção ou à amplitude podem indicar dano miocárdico, distúrbios eletrolíticos ou hipertrofia cardíaca.

Derivações-Padrão dos Membros

O sistema original de derivações do ECG foi desenvolvido por Willem Einthoven no início do século XX. Nesse sistema, a soma dos vetores de toda a atividade elétrica cardíaca em um determinado momento é chamada de vetor cardíaco resultante. Considera-se que essa força elétrica direcional ocorra no centro de um triângulo equilátero cujos ápices estão

localizados nos ombros e na região púbica ([Fig. 16.27](#)). Esse triângulo, chamado de triângulo de Einthoven, está orientado no plano frontal do corpo. Portanto, apenas a projeção do vetor cardíaco resultante no plano frontal é detectada por esse sistema de derivações. Por conveniência, os eletrodos são conectados nos antebraços em vez de nos ombros correspondentes, pois os braços consistem em simples extensões elétricas das derivações dos ombros. De maneira similar, a perna consiste na extensão do sistema de derivações do púbis e, por isso, o terceiro eletrodo é geralmente conectado a um tornozelo (usualmente o esquerdo).



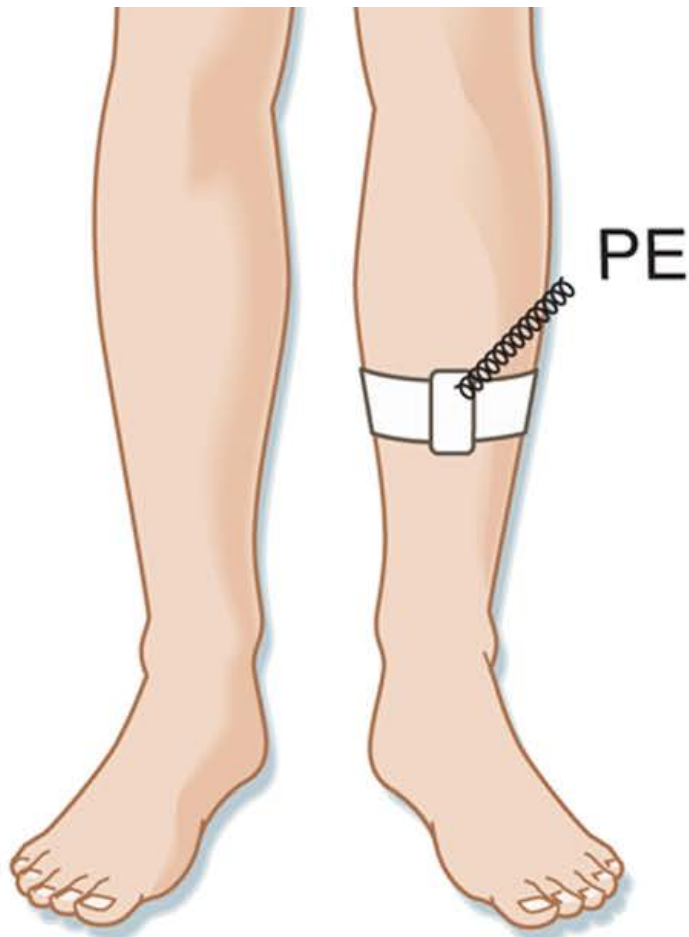
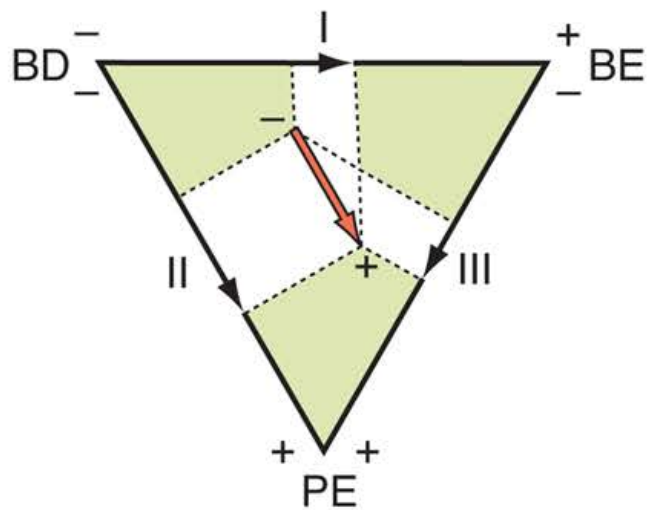


FIG. 16.27 Triângulo de Einthoven ilustrando as conexões eletrocardiográficas para derivações-padrão dos membros I, II e III.

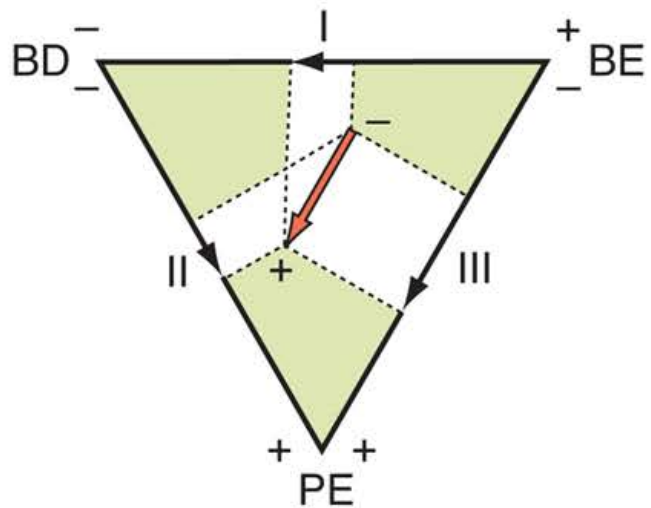
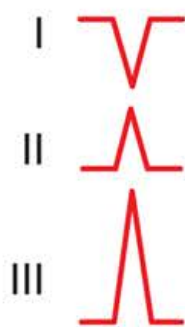
Certas convenções ditam a maneira pela qual essas derivações-padrão dos membros são conectadas ao eletrocardiógrafo. A derivação I registra a diferença de potencial entre o braço esquerdo e o braço direito. As conexões são tais que, quando o potencial no braço esquerdo (V_{BE}) excede o potencial no braço direito (V_{BD}), o traçado é defletido para cima da linha isoeletrica. Nas Figuras 16.27 e 16.28, essa disposição das conexões para a derivação I é designada por um sinal de mais no braço esquerdo e por um sinal de menos no braço direito. A derivação II registra a diferença de potencial entre o braço direito e a perna esquerda, e o traçado é defletido para cima quando o potencial na perna esquerda (V_{PE}) supera o V_{BD} . Por fim, a derivação III registra a diferença de potencial entre o braço esquerdo e a perna esquerda, e o traçado é defletido para cima quando o V_{PE} supera o V_{BE} . Essas conexões foram escolhidas arbitrariamente de modo que, na maioria dos indivíduos normais, os complexos QSR ocorram para cima nas três derivações-padrão dos membros.

Eixo normal
 $\theta = 60$ graus



A

Desvio do eixo direito
 $\theta = 120$ graus



B

Desvio do eixo esquerdo
 $\theta = 0$ grau

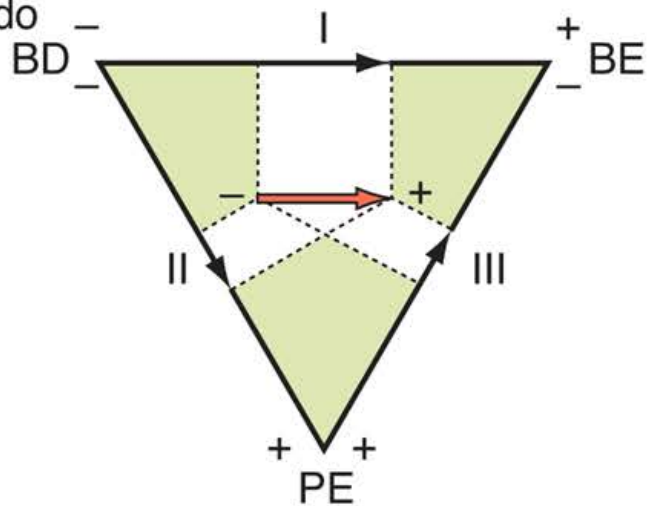
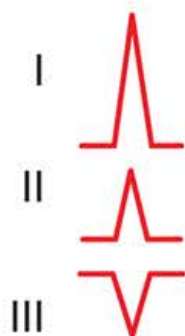


FIG. 16.28 Magnitude e direção dos complexos QRS nas derivações dos membros I, II e III quando o eixo elétrico médio (θ) é igual a 60 graus (A), 120 graus (B) e 0 grau (C).

Se a projeção frontal de um vetor cardíaco resultante for, em dado momento, representada por uma seta (cauda negativa e cabeça positiva), como na [Figura 16.27](#), a diferença de potencial, $V_{BE} - V_{BD}$, registrada na derivação I será representada pelo componente do vetor projetado ao longo da linha horizontal entre o braço esquerdo e o braço direito, também mostrado na [Fig. 16.27](#). Se o vetor faz ângulo (θ) de 60 graus com a linha horizontal (como na [Fig. 16.28A](#)), a deflexão registrada na derivação I será para cima porque a ponta da seta positiva fica mais próxima do braço esquerdo que do direito. Na derivação II, a deflexão é também para cima porque a cabeça da seta fica mais próxima da perna esquerda que do braço direito. A magnitude da deflexão da derivação II é maior que aquela da derivação I porque nesse exemplo a direção do vetor é paralela à derivação II; portanto, a magnitude da projeção na derivação II excede aquela da derivação I. Da mesma forma, na derivação III, a deflexão é para cima e sua magnitude iguala aquela da derivação I.

Se o vetor na [Figura 16.27A](#) é o resultado de eventos elétricos que ocorrem durante o pico do complexo QRS, diz-se que esse vetor representa o eixo elétrico médio do coração no plano frontal. A direção rotatória positiva desse eixo é considerada como sendo no sentido horário em relação ao plano horizontal (contrário à convenção matemática usual). Nos indivíduos normais, o eixo elétrico médio é de aproximadamente +60 graus (como na [Fig. 16.28A](#)). Portanto, os complexos QRS são usualmente para cima nas três derivações, sendo a maior deflexão na derivação II.

Se o eixo elétrico médio se desloca substancialmente para a direita (como na [Fig. 16.28B](#), onde $\theta = 120$ graus), as projeções dos complexos QRS nas derivações-padrão alteram-se consideravelmente. Neste caso, a maior deflexão para cima está na derivação III e a deflexão na derivação I é invertida, pois a cabeça de seta está mais próxima do braço direito que do esquerdo. Essa mudança é chamada de desvio de eixo direito e ocorre com a hipertrofia (i. e., espessura aumentada) do ventrículo direito. Quando o eixo se desloca para a esquerda, como ocorre na hipertrofia do ventrículo esquerdo ([Fig. 16.28C](#), onde $\theta = 0$ grau), a maior deflexão para cima é na derivação I e o complexo QRS na derivação III está invertido.

Além das derivações I, II e III dos membros, outras derivações que também são orientadas no plano frontal são rotineiramente registradas nos pacientes. São elas (1) aVR, para a qual o braço direito é definido como derivação positiva e o meio do coração é definido como derivação negativa (i. e., as derivações do braço esquerdo e do tornozelo esquerdo são conectadas juntas); (2) aVL, para a qual o braço esquerdo é a derivação positiva e o meio do coração é definido como a derivação negativa (i. e., as derivações do braço direito e do tornozelo direito são conectadas juntas); e (3) aVF, para a qual a derivação do tornozelo (pé) é definida como positiva e o meio do coração é definido como a derivação negativa (i. e., as derivações dos dois braços são conectadas juntas). Os eixos dessas derivações formam ângulos de +90 graus para aVF, -30 graus para aVL e -150 graus para aVR (todas em relação ao eixo horizontal).

As derivações também podem ser aplicadas à superfície do tórax, as chamadas derivações precordiais, para determinar as projeções do vetor cardíaco nos planos sagital e transversal do corpo. Essas derivações precordiais são registradas em seis pontos selecionados nas superfícies anterior e lateral do tórax, na vizinhança do coração. Elas se estendem desde a borda direita do esterno no quarto espaço intercostal (derivação V_1) até embaixo do braço esquerdo (linha axilar média), no quinto espaço intercostal (derivação V_6). Cada derivação precordial (V_1 a V_6) é definida como positiva, enquanto o meio do coração é definido como derivação negativa. A análise detalhada do ECG, como detectado pelos vários sistemas de derivação aqui descritos, está além do escopo deste livro. Para obter mais informações, os estudantes interessados devem consultar livros-texto sobre eletrocardiografia.



Na clínica

Variações no eixo elétrico médio podem ocorrer se a posição anatômica do coração estiver alterada ou se a massa relativa dos ventrículos direito e esquerdo for anormal, como acontece em determinados distúrbios cardiovasculares. Por exemplo, o eixo tende a se deslocar para a esquerda (mais horizontal) nos indivíduos com muita massa muscular e de baixa estatura, e para a direita (mais vertical) nos sujeitos altos e magros. Além disso, na hipertrofia ventricular esquerda ou direita (massa miocárdica aumentada em qualquer ventrículo), o eixo desloca-se na direção do lado hipertrofiado.

Arritmias

As arritmias cardíacas são distúrbios que ocorrem tanto no início quanto na propagação de um impulso. Os distúrbios no início de um impulso incluem aqueles que surgem no nó SA e aqueles que se originam de vários focos ectópicos. Na propagação de um impulso, os principais distúrbios são bloqueios de condução e ritmos de reentrada.

Ritmos Sinoatriais Alterados

Os mecanismos que modificam a frequência de disparo das células marca-passo cardíacas foram descritos anteriormente. As alterações na taxa de disparos do nó SA são em geral produzidas por nervos cardíacos autônomos. Quando a taxa de disparos do nó SA é reduzida, a frequência cardíaca também diminui (bradicardia). Por outro lado, a taxa de disparos aumentada do nó SA resulta na elevação da frequência cardíaca (taquicardia). A [Figura 16.29](#) mostra exemplos de ECGs de taquicardia sinusal e de bradicardia sinusal. As deflexões de P, QRS e T são normais, mas a duração do ciclo cardíaco (o intervalo PP) é alterada. As alterações na frequência cardíaca são caracteristicamente graduais. Uma variação rítmica do intervalo PP com a frequência respiratória (i. e., uma arritmia respiratória sinusal) é uma ocorrência normal e comum ([Fig. 18.7](#)).

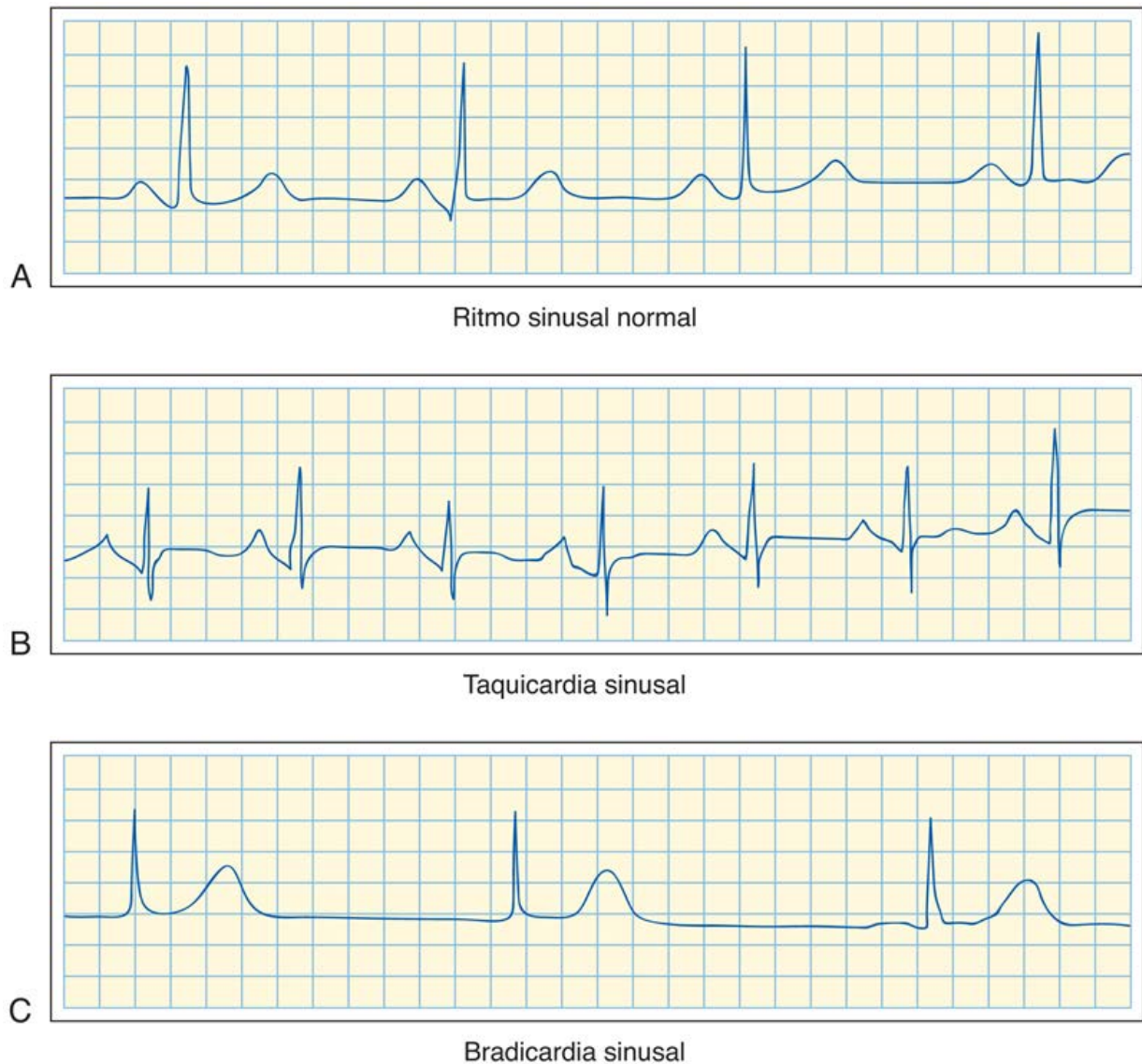


FIG. 16.29 Traçados Eletrocardiográficos de Ritmos Cardíacos. A, Ritmo sinusal normal, B, Taquicardia sinusal, C, Bradicardia sinusal.

Bloqueios da Condução Atrioventricular

Vários processos fisiológicos, farmacológicos e patológicos podem impedir a transmissão de um impulso pelo nó AV. O sítio do bloqueio pode ser identificado mais precisamente por um eletrocardiograma do feixe de His ([Fig. 16.30](#)). Para obter tais traçados, um eletrodo em um cateter é inserido em uma veia periférica e introduzido centralmente no lado direito do coração até atingir a região juncional AV. Quando o eletrodo é posicionado corretamente, uma deflexão distinta (H na [Fig. 16.30](#)) é registrada à medida que o impulso cardíaco passa pelo feixe de His. Os intervalos de tempo necessários para propagação do átrio até o feixe de His (intervalo átrio-His) e desse feixe aos ventrículos (intervalo His-ventrículo) podem ser medidos com precisão. O prolongamento anormal dos intervalos átrio-His ou His-ventrículo indica bloqueio acima ou abaixo do feixe de His, respectivamente.

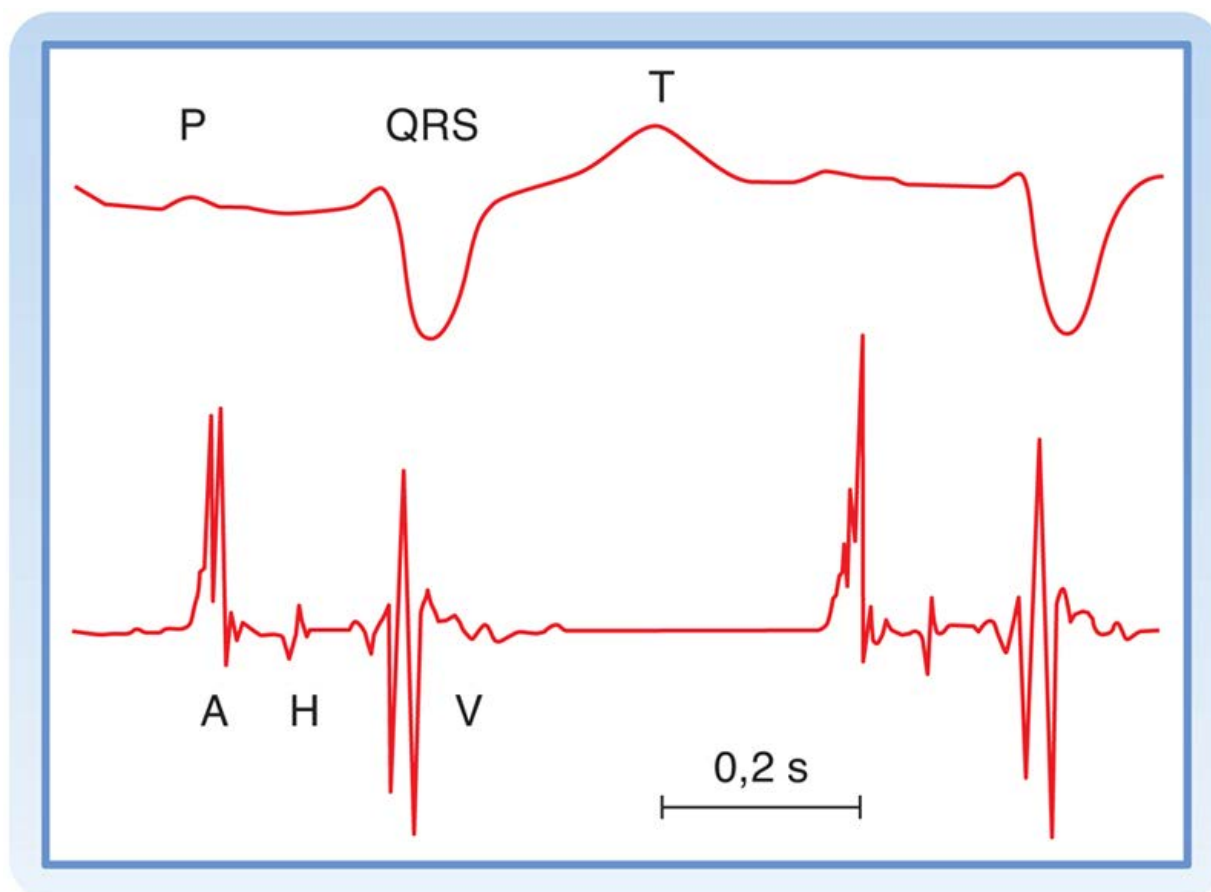


FIG. 16.30 Eletrocardiograma do feixe de His (traçado inferior, retocado) e registro da derivação II do eletrocardiograma escalar (traçado superior). A deflexão H, que representa a condução do impulso pelo feixe de His, está claramente visível entre as deflexões atrial (A) e ventricular (V). O tempo de condução dos átrios para o feixe de His é destacado pelo intervalo A-H; e o do feixe de His para os ventrículos, pelo intervalo H-V. (Cortesia do Doutor J. Edelstein.)

Despolarizações Prematuras

As despolarizações prematuras ocorrem ocasionalmente na maioria dos indivíduos normais, mas se tornam mais comuns em certas condições anormais. Tais despolarizações podem se originar nos átrios, na junção AV ou nos ventrículos. O primeiro tipo de despolarização prematura acompanha uma despolarização conduzida normalmente a um intervalo de tempo constante (o intervalo de acoplamento). Se a despolarização normal é suprimida de alguma forma (p. ex., por estimulação vagal), a despolarização prematura também é abolida. Tais despolarizações prematuras são chamadas de extrassístoles acopladas, ou simplesmente extrassístoles, e elas geralmente refletem um fenômeno de reentrada. Um segundo tipo de despolarização prematura ocorre como resultado do automatismo aumentado em algum foco ectópico. Esse centro ectópico pode disparar regularmente, e uma zona de tecido que conduz unidirecionalmente pode impedir que esse centro seja despolarizado por um impulso cardíaco normal. Se essa despolarização prematura ocorre a intervalos regulares ou a intervalos múltiplos desse intervalo, o distúrbio é chamado de parassístole.



Na clínica

Três graus de bloqueio AV podem ser distinguidos, como mostrado na [Figura 16.31](#). O bloqueio AV de primeiro grau caracteriza-se por intervalo PR prolongado. Na maioria dos casos de bloqueio de primeiro grau, o intervalo átrio-His é prolongado e o intervalo His-ventrículo é normal. Por isso, o atraso em um bloqueio AV de primeiro grau está localizado acima do feixe de His (i. e., no nó AV). No bloqueio AV de segundo grau, todos os complexos QRS são precedidos por ondas P, mas nem todas as ondas P são seguidas por complexos QRS. A proporção de ondas P para complexos QRS é, usualmente, a proporção entre dois números inteiros pequenos (tais como 2:1, 3:1 ou 3:2). O sítio do bloqueio pode estar localizado acima ou abaixo do feixe de His. Um bloqueio abaixo desse feixe é, geralmente, mais grave que o bloqueio acima porque o primeiro tem mais probabilidade de evoluir para um bloqueio de terceiro grau. Frequentemente, um marca-passo artificial é implantado quando o bloqueio é abaixo do feixe. O bloqueio AV de terceiro grau é geralmente conhecido como bloqueio cardíaco completo porque o impulso é completamente incapaz de atravessar a via de condução AV dos átrios para os ventrículos. Os sítios mais comuns de bloqueio completo estão distais ao feixe de His. No bloqueio cardíaco completo, os ritmos atrial e ventricular são totalmente independentes. Por

causa do resultante ritmo ventricular lento, o volume de sangue bombeado pelo coração é quase sempre inadequado, especialmente durante o exercício muscular. Frequentemente, o bloqueio de terceiro grau está associado à síncope (tontura pronunciada) causada principalmente por um fluxo sanguíneo cerebral insuficiente. Esse tipo de bloqueio é uma das condições mais comuns que requerem implante de marca-passos artificiais.

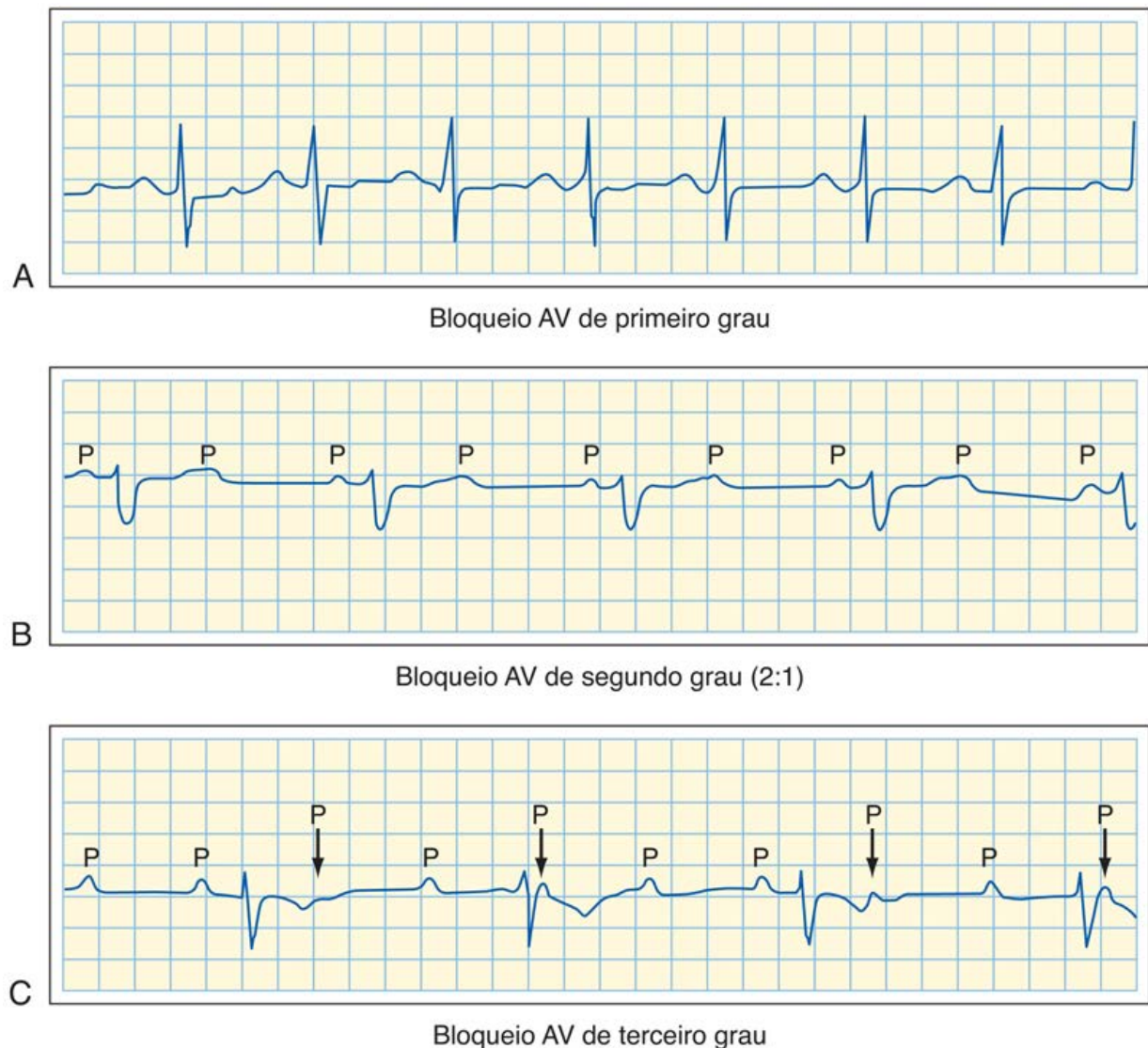


FIG. 16.31 Bloqueios Atrioventriculares (AV). A, Bloqueio de primeiro grau; o intervalo PR é de 0,28 segundo (normal < 0,20 s). B, Bloqueio de segundo grau (relação entre ondas P e complexos QRS, 2:1). C, Bloqueio de terceiro grau; observe a dissociação entre as ondas P e os complexos QRS.

A [Figura 16.32](#)A mostra o traçado de uma despolarização atrial prematura. Com essa despolarização, o intervalo normal entre os batimentos é encurtado. Além disso, a configuração da onda P prematura difere das ondas P normais porque o curso da excitação atrial, que se origina em algum foco ectópico no átrio, difere da propagação normal da excitação que tem origem no nó SA. O complexo QRS da despolarização prematura é geralmente normal porque a excitação ventricular se propaga pelas vias usuais.

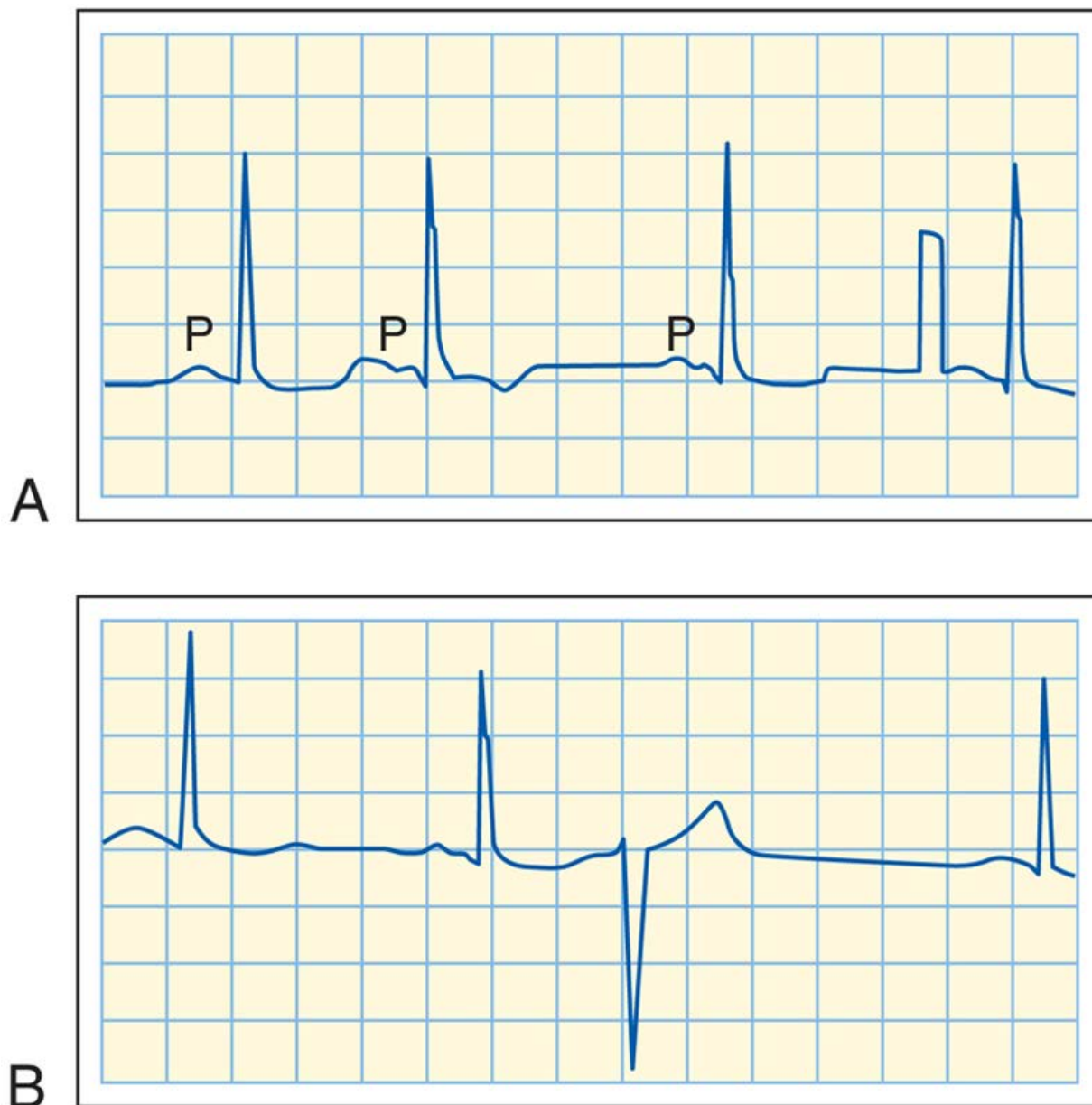


FIG. 16.32 Despolarização Atrial Prematura e Despolarização Ventricular Prematura. A despolarização atrial prematura (A; segundo batimento) é caracterizada por uma onda P invertida (logo abaixo do segundo "P") e por complexos QRS e ondas T normais. O intervalo após a despolarização prematura não é muito maior que o intervalo usual entre os batimentos. A breve deflexão retangular pouco antes da última despolarização atrial é um sinal de padronização. A despolarização ventricular prematura (B) é caracterizada por complexos QRS bizarros e invertidos e por ondas T elevadas, e então é seguida por uma pausa compensatória.

A Figura 16.32B mostra o traçado de uma despolarização ventricular prematura. A propagação do impulso é anormal e a configuração do complexo QRS e da onda T é totalmente diferente das deflexões ventriculares normais, pois a estimulação prematura tem origem em algum foco ectópico nos ventrículos. O intervalo de tempo entre o complexo QRS prematuro e o complexo QRS normal precedente é encurtado, enquanto o intervalo após o complexo QRS prematuro e o complexo QRS normal seguinte é prolongado por uma pausa de compensação. O intervalo desde o complexo QRS antes da estimulação prematura para o complexo QRS logo a seguir é virtualmente igual à duração de dois ciclos cardíacos normais.

Como observado, uma pausa compensatória normalmente acompanha uma despolarização ventricular prematura. Essa pausa ocorre porque o impulso ventricular ectópico não perturba o ritmo natural do nó SA. São duas as razões possíveis para isso: o impulso ventricular ectópico não é conduzido em direção retrógrada pelo sistema de condução AV, ou o nó SA já disparou em seu intervalo natural antes que o impulso ectópico o alcance e o despolarize prematuramente. Da mesma forma, o impulso nodal SA gerado antes ou após a extrasístole ventricular geralmente não afeta o ventrículo porque a junção AV e talvez também os ventrículos ainda estejam refratários por causa da estimulação ventricular prematura.



As taquicardias paroxísticas que se originam nos átrios ou nos tecidos juncionais AV (Fig. 16.33A) são, em geral, indistinguíveis e, portanto, o termo taquicardia supraventricular paroxística diz respeito aos dois tipos. Nessa taquicardia, o impulso geralmente circula por uma alça de reentrada que inclui os tecidos atrial e juncional AV. Os complexos QRS em geral são normais porque a ativação ventricular prossegue pelas vias usuais. Como o nome implica, a taquicardia ventricular paroxística origina-se de um foco ectópico nos ventrículos. O ECG caracteriza-se por complexos QRS bizarros e repetidos que refletem a condução anormal do impulso intraventricular (Fig. 16.33B). A taquicardia ventricular paroxística é muito mais perigosa que a taquicardia supraventricular porque a primeira é, com frequência, uma precursora da fibrilação ventricular, uma arritmia letal que é descrita na seção a seguir.

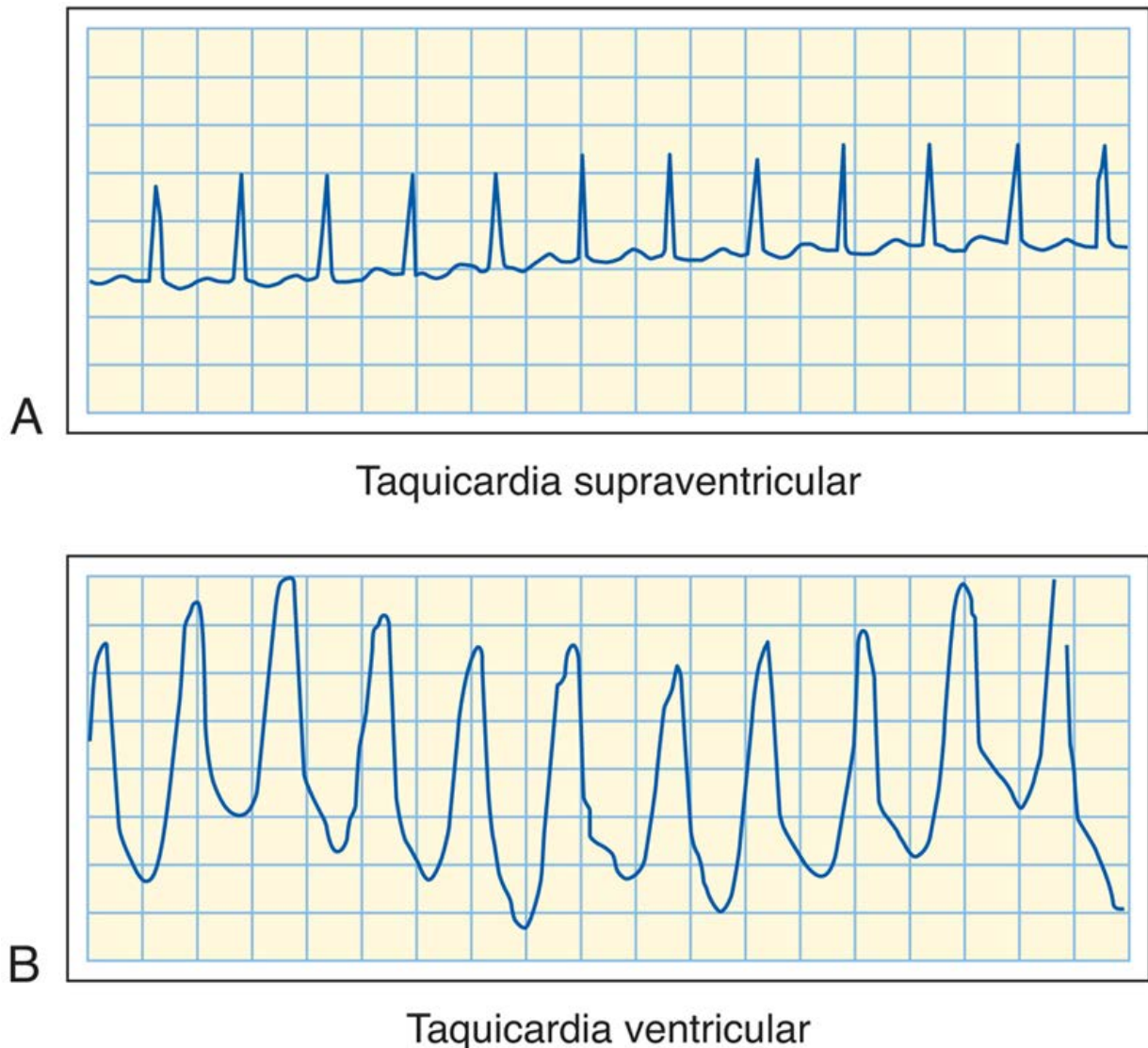


FIG. 16.33 Taquicardias paroxísticas. A, Taquicardia supraventricular; ondas P precedem cada complexo QRS. B, Taquicardia ventricular; ondas P não observadas facilmente.

Taquicardias Ectópicas

Em contraste com as alterações graduais de frequência que caracterizam a taquicardia sinusal, as taquicardias que se originam em um foco ectópico tipicamente começam e terminam abruptamente. Tais taquicardias ectópicas são geralmente chamadas de taquicardias paroxísticas. As ocorrências de taquicardia paroxística podem persistir por apenas alguns batimentos ou por muitas horas ou dias, e geralmente são recorrentes. As taquicardias paroxísticas podem resultar do (1) disparo rápido de um marca-passo ectópico, da (2) atividade deflagrada secundária a pós-potenciais que atingiram o limiar, ou de (3) um impulso que circula por uma alça de reentrada repetidas vezes.

Fibrilação

Em certas circunstâncias, o músculo cardíaco sofre um tipo irregular de contração que é ineficaz para a propulsão do sangue. Essa arritmia é chamada de fibrilação e o distúrbio pode envolver tanto os átrios como os ventrículos. A fibrilação provavelmente representa um fenômeno de reentrada no qual a alça de reentrada fragmenta-se em vários circuitos irregulares.

A [Figura 16.34A](#) mostra as alterações eletrocardiográficas na fibrilação atrial. Essa arritmia ocorre em vários tipos de doença cardíaca crônica. Os átrios não se contraem e relaxam sequencialmente durante cada ciclo cardíaco e, por isso, não contribuem para o enchimento ventricular. Em vez disso, os átrios sofrem um movimento ondulatório descoordenado e contínuo. As ondas P não aparecem no ECG; em vez disso, o traçado mostra flutuações irregulares contínuas no potencial chamadas de ondas f. O nó AV é ativado em intervalos que podem variar consideravelmente de um ciclo para o outro. Consequentemente, não há intervalo constante entre os sucessivos complexos QRS ou entre as sucessivas contrações ventriculares. Uma vez que a força da contração ventricular depende do intervalo entre os batimentos ([Cap. 18](#)), o volume e o ritmo do pulso são irregulares. Em muitos pacientes afetados, a alça de reentrada atrial e o padrão de condução AV são mais regulares que na fibrilação atrial. O ritmo é então chamado de fluir atrial.

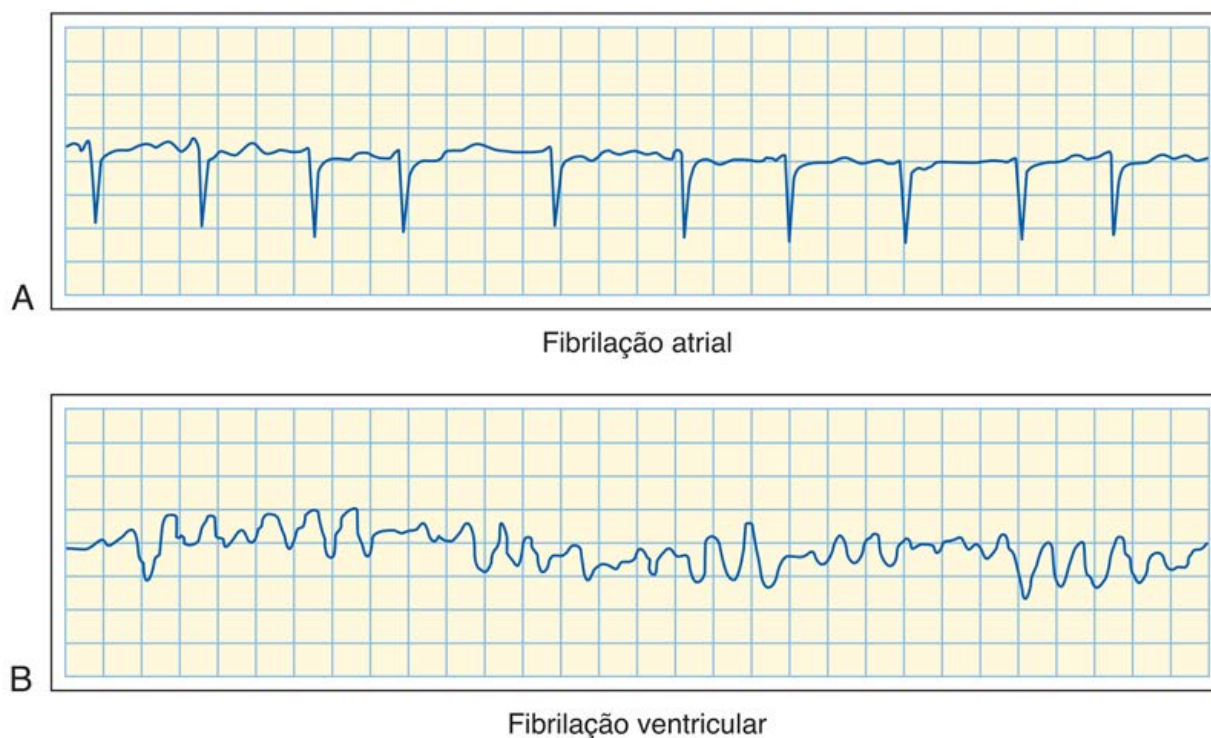


FIG. 16.34 Fibrilações atrial (A) e ventricular (B).



Na clínica

Em geral, a fibrilação atrial e o fluir não são potencialmente fatais; algumas pessoas com esses transtornos vivem normalmente. Entretanto, uma vez que os átrios não se contraem e relaxam ritmicamente, coágulos de sangue tendem a se formar nesses sítios. Tais coágulos, se desalojados, podem então viajar para os leitos vasculares sistêmicos ou pulmonares. Os pacientes com fibrilação atrial ou fluir são usualmente tratados com fármacos anticoagulantes, como o dicumarol, para prevenir a formação desses coágulos. Em contraste, a fibrilação ventricular leva à perda de consciência em poucos segundos. O espasmo irregular, contínuo e descoordenado das fibras do músculo ventricular não bombeia sangue. O caso é letal a menos que se consiga a ressuscitação imediata ou se o ritmo cardíaco volte espontaneamente para o normal, o que raramente ocorre. A fibrilação ventricular pode acontecer quando todo o ventrículo, ou uma parte dele, é privado de seu suprimento sanguíneo normal. Ela também pode ocorrer como resultado de eletrocussão ou em resposta a certos fármacos e anestésicos. No ECG ([Fig. 16.34B](#)), as flutuações do potencial são significativamente irregulares.

Freqüentemente, a fibrilação ventricular é iniciada quando um impulso prematuro chega durante o período vulnerável do ciclo cardíaco. Esse período coincide com a fase descendente da onda T no ECG. Durante esse período, a excitabilidade das células cardíacas varia em termos espaciais. Algumas fibras ainda estão em seus períodos refratários efetivos, outras já quase recuperaram sua excitabilidade, e outras ainda são capazes de conduzir impulsos, mas somente em velocidades de condução muito lentas. Como resultado, os potenciais de ação são propagados sobre as câmaras em muitas ondas pequenas e irregulares que viajam por vias tortuosas e em várias velocidades de condução. À medida que uma região de células cardíacas se torna novamente estimulável, ela é por fim ativada por uma das frentes de ondas que viajam ao redor da câmara. Portanto, o processo é autossustentável.



Ao nível celular

Em alguns indivíduos, o intervalo entre o complexo QRS e a onda T apresenta um prolongamento anormal, um quadro chamado de síndrome do QT longo (Fig. 16.35). Várias formas congênicas da síndrome do QT longo foram identificadas em humanos. Dois dos muitos genes identificados como relacionados com essa síndrome são: o gene *HERG* (um gene do canal de K^+), localizado no cromossomo 7; e o gene *SCN5A* (um gene do canal de Na^+), localizado no cromossomo 3. Os pacientes com as formas congênicas da síndrome do QT longo podem apresentar episódios periódicos de síncope (desmaio), e cerca de 10% dos pacientes pediátricos com esse transtorno podem ir a óbito subitamente sem quaisquer sintomas precedentes. Em alguns indivíduos com mutações silenciosas em um canal iônico, a síndrome do QT longo pode não ser evidente até que algum fármaco seja ingerido e afete o canal iônico envolvido. Muitos medicamentos, tais como vários agentes antiarrítmicos, foram identificados como causadores da síndrome do QT longo adquirida.

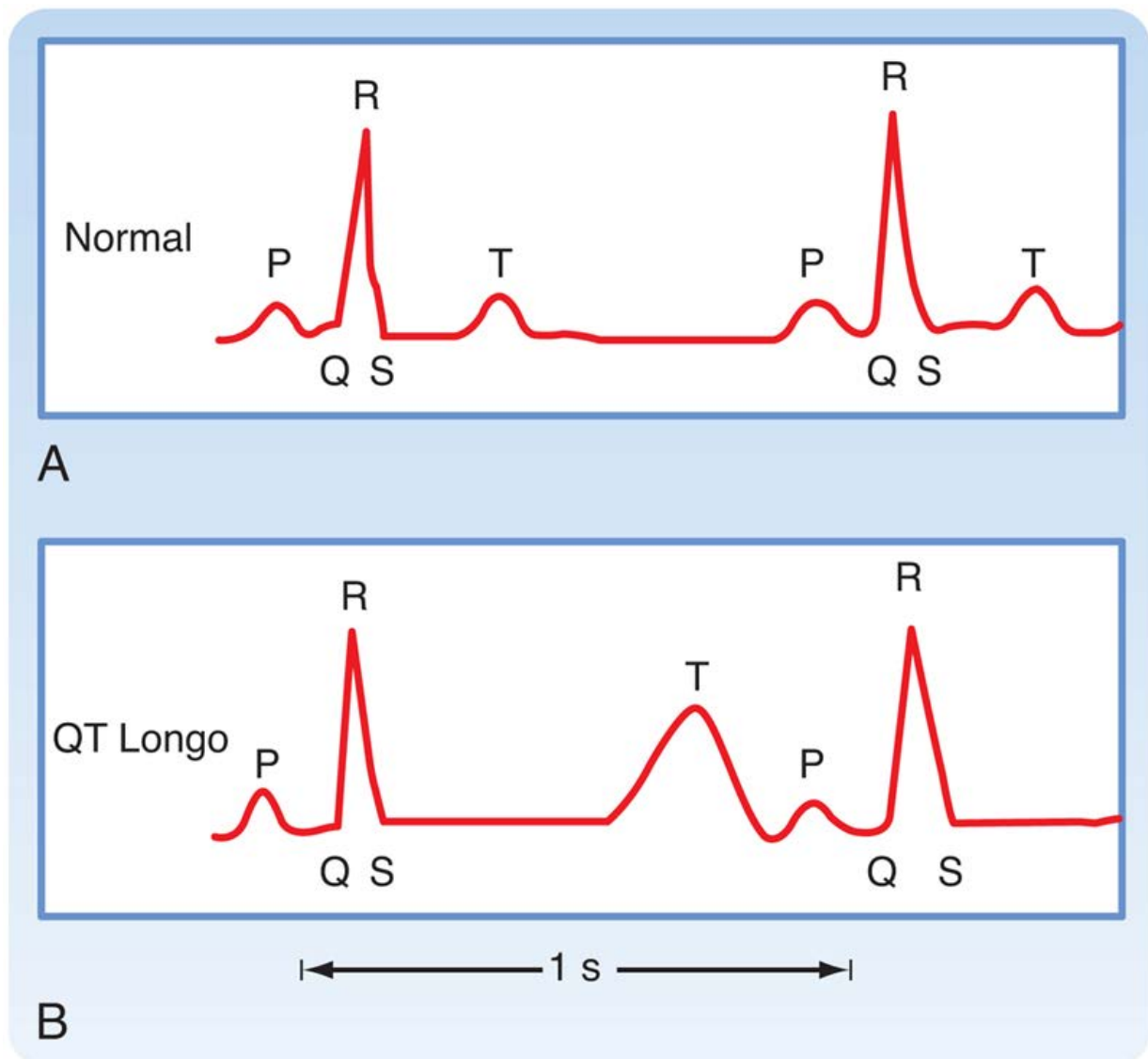


FIG. 16.35 Eletrocardiogramas registrados em um sujeito normal (A) e em um paciente com síndrome do QT longo (B).

A fibrilação atrial pode ser alterada para um ritmo sinusal normal por meio de fármacos que prolongam o período refratário. À medida que o impulso cardíaco completa a alça de reentrada, pode, então, encontrar fibras miocárdicas refratárias. Quando a fibrilação atrial não responde adequadamente aos medicamentos, pode ser usada desfibrilação elétrica para corrigir essa condição.

Para a fibrilação ventricular, é necessário um tratamento dramático. Chega-se à conversão para um ritmo sinusal normal por meio de uma forte corrente elétrica que, por um curto período de tempo, coloca todo o miocárdio em estado refratário. Técnicas têm sido desenvolvidas para administrar essa corrente com segurança por toda a parede torácica intacta. Nos casos bem sucedidos, o nó SA assume novamente a função marca-passo normal para todo o coração.

A Bomba Cardíaca

O grande volume de trabalho realizado pelo coração durante toda a vida de uma pessoa é impressionante. Um meio útil para compreender como o coração cumpre sua importante tarefa é considerar as relações entre a estrutura e a função de seus componentes.



Na clínica

Os dispositivos desfibriladores cardioversores implantáveis (DCI) foram desenvolvidos para prevenir o óbito em pacientes que subitamente desenvolveram fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular paroxística. A primeira é letal, a menos que seja tratada imediatamente, e a segunda geralmente leva à fibrilação ventricular e à morte súbita. O dispositivo DCI é implantado subcutaneamente na região subclavicular esquerda da parede torácica. As derivações atriais e ventriculares permitem o registro dos eletrocardiogramas do átrio e do ventrículo direitos, e fornecem a capacidade de marca-passo ao átrio direito, ao ventrículo direito, ou a ambos. A bobina de desfibrilação no ventrículo direito permite a aplicação de uma forte corrente elétrica no ventrículo e, portanto, geralmente cessa a arritmia letal.

Relação entre a Estrutura e a Função Cardíacas

A Célula Miocárdica

As células musculares miocárdicas e esqueléticas possuem muitas diferenças e similaridades morfológicas e funcionais ([Caps. 12 e 13](#)). Deve-se destacar que ambas são estriadas como resultado do arranjo regular das proteínas contráteis actina e miosina, e a geração de força e contração das fibras musculares ocorre como resultado de suas interações (i. e., o mecanismo de deslizamento dos filamentos).

O músculo esquelético e o músculo cardíaco mostram relações de comprimento-força similares. Como mostrado no [Capítulo 13](#), essa relação para o coração pode ser expressa graficamente, como na [Figura 16.36](#), substituindo-se a pressão ventricular sistólica por força e o volume ventricular diastólico final por comprimento da fibra miocárdica em repouso (e, portanto, do sarcômero). A curva inferior na [Figura 16.36](#) representa o aumento na pressão produzido por cada aumento no volume quando o coração está em diástole. A curva superior representa o pico de força ou de pressão desenvolvido pelo ventrículo durante a sístole como uma função do comprimento inicial da fibra (ou pressão de enchimento diastólica). Essa curva ilustra o lei do coração de Frank-Starling.

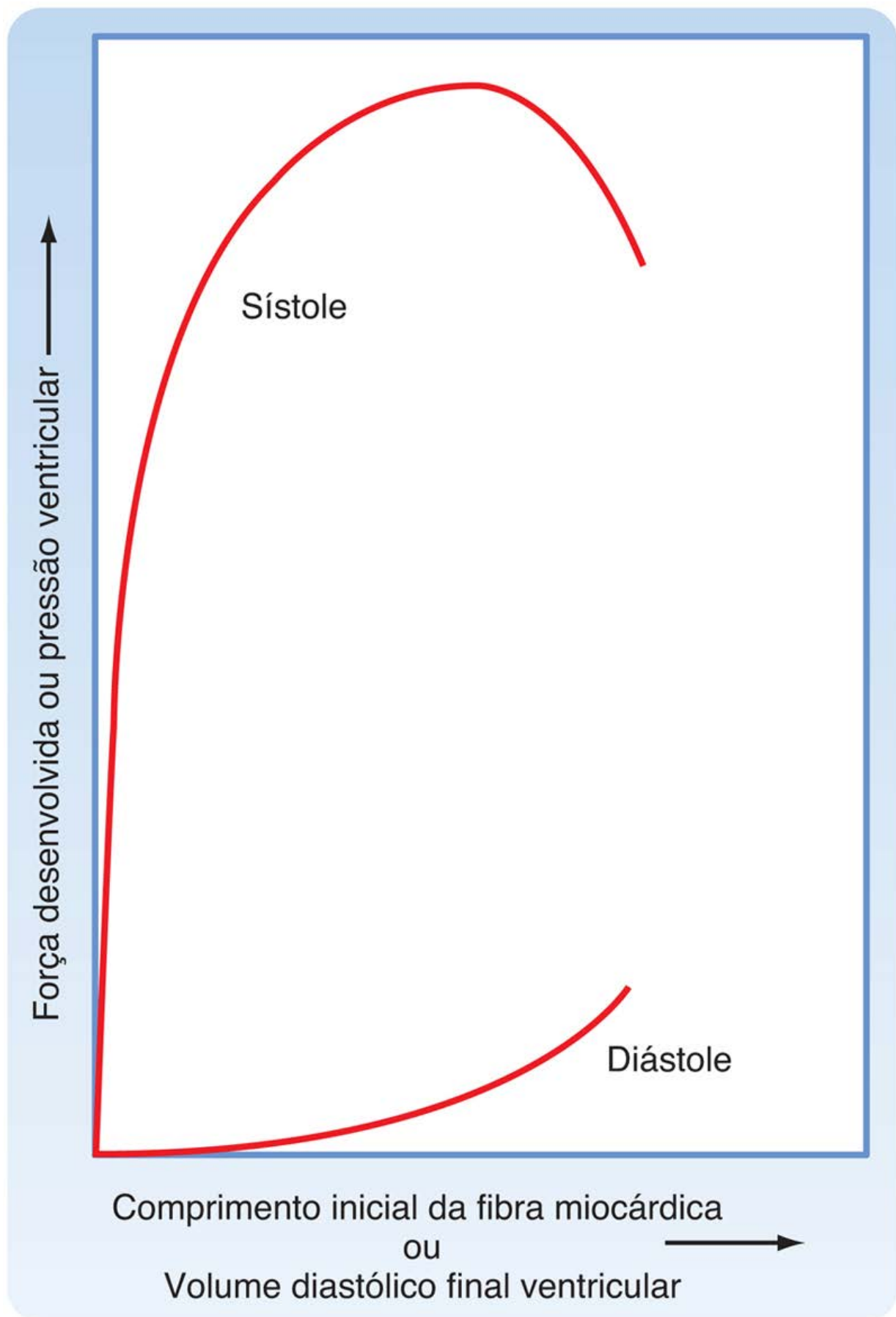


FIG. 16.36 Relação entre o comprimento da fibra miocárdica em repouso (comprimento do sarcômero) ou volume diastólico final e a força desenvolvida ou pico da pressão ventricular sistólica durante a contração ventricular em um coração intacto. (Redesenhado de Patterson SW, et al. J Physiol. 1914;48:465.)

A curva pressão-volume durante a diástole é, no início, bem plana (complacente), o que indica que grandes aumentos no volume podem ser acomodados com apenas pequenos aumentos na pressão. Por outro lado, o desenvolvimento da pressão sistólica é considerável nas pressões de enchimento menores. Entretanto, o ventrículo torna-se muito menos distensível com

maior enchimento, como evidenciado pela rápida subida da curva de pressão diastólica com grandes volumes intraventriculares.

Em um coração intacto normal, o pico de força pode ser atingido a uma pressão de enchimento de aproximadamente 12 mmHg. Nessa pressão intraventricular diastólica, que fica próxima do limite máximo observado em um coração normal, o comprimento do sarcômero fica próximo do seu tamanho de repouso (2,2 μm). Entretanto, a força leva as pressões de enchimento a picos tão altos quanto 30 mmHg. Mesmo em pressões diastólicas mais altas (> 50 mmHg), o comprimento do sarcômero não chega a superar 2,6 μm . Essa capacidade do miocárdio em resistir ao estiramento diante de pressões de enchimento elevadas reside, provavelmente, nos constituintes não contráteis do tecido cardíaco (tecido conjuntivo), e tal capacidade pode servir como um fator de segurança contra a sobrecarga do coração na diástole. Em geral, a pressão diastólica ventricular situa-se na faixa de 0 a 7 mmHg, e o comprimento médio do sarcômero diastólico é de cerca de 2,2 μm . Assim, um coração normal opera na porção ascendente da curva de Frank-Starling, como mostrado na [Figura 16.36](#).

Anatomia Funcional

Músculo Cardíaco

O músculo cardíaco funciona como um sincício, ou seja, um estímulo aplicado em qualquer parte do músculo cardíaco resulta na contração de todo o músculo. Junções comunicantes com alta condutância estão presentes nos discos intercalares entre células adjacentes e elas facilitam a condução do impulso cardíaco de uma célula para a seguinte.

O músculo cardíaco deve se contrair repetitivamente durante toda a vida e, portanto, exige um suprimento contínuo de O_2 . Por isso, esse músculo é muito rico em mitocôndrias. O grande volume dessas organelas celulares ([Fig. 13.1B](#)), que possuem as enzimas necessárias para a fosforilação oxidativa, permite a oxidação rápida de substratos e a síntese de ATP, atendendo assim as exigências energéticas do miocárdio.

Para fornecer o suprimento adequado de O_2 e de substrato para sua maquinaria metabólica, o miocárdio é também dotado de um rico suprimento capilar, cerca de um capilar por fibra. Por essa razão, as distâncias de difusão são curtas e O_2 , CO_2 , substratos e material residual podem se movimentar rapidamente entre as células e os capilares do miocárdio. O sistema tubular transversal (T) dentro das células miocárdicas participa dessa troca de substâncias entre o sangue capilar e as células miocárdicas (como descrito mais tarde, o sistema tubular T também desempenha papel essencial no acoplamento excitação-contracção). O sistema tubular T está ausente ou pouco desenvolvido nas células atriais de muitos mamíferos.

Acoplamento Excitação-Contração

Os resultados dos primeiros estudos em corações isolados indicaram que são necessárias concentrações ótimas de Na^+ , K^+ e Ca^{++} no fluido extracelular para a contração do músculo cardíaco. Sem Na^+ o coração não é excitável e não bate. Como já descrito, o potencial de membrana de repouso independe do gradiente de $[\text{Na}^+]$ extracelular através da membrana, mas muito depende da $[\text{K}^+]$ extracelular. Reduções ou aumentos na $[\text{K}^+]$ extracelular, especialmente se forem significativos ou ocorrerem rapidamente, podem levar a arritmias, perda da excitabilidade das células miocárdicas e até parada cardíaca. O Ca^{++} também é essencial para a contração cardíaca. A remoção de Ca^{++} do fluido extracelular resulta em força contrátil reduzida e eventual parada cardíaca em diástole. Por outro lado, o aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular reforça a força de contração e uma $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular muito elevada induz a parada cardíaca em sístole (rigor). A $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular livre é o principal fator responsável pelo estado contrátil do miocárdio.

O processo pelo qual o potencial de ação dos miócitos cardíacos leva à contração é denominado acoplamento excitação-contracção ([Cap. 13](#)). O músculo cardíaco é excitado quando uma onda de excitação se espalha rapidamente ao longo do sarcolema miocárdico de célula a célula via junções comunicantes. A excitação também se dissemina para o interior das células via túbulos T que invaginam nas fibras cardíacas nas linhas Z. A estimulação elétrica na linha Z ou a aplicação de Ca^{++} para essas linhas em uma fibra cardíaca “sem pele” (cujo sarcolema foi removido) provoca a contração localizada das miofibrilas adjacentes. Durante o platô (fase 2) do potencial de ação, a permeabilidade do sarcolema ao Ca^{++} aumenta. O Ca^{++} flui a favor de seu gradiente eletroquímico e penetra na célula pelos canais de cálcio (tipo L) no sarcolema e nos túbulos T.

Durante o potencial de ação, o Ca^{++} entra na célula via canais de cálcio (tipo L). Entretanto, a quantidade de Ca^{++} que entra na célula vinda do fluido extracelular/intersticial não é suficiente para induzir a contração das miofibrilas. Em vez disso, ele atua como um gatilho (gatilho de Ca^{++}) para liberar Ca^{++} do retículo sarcoplasmático, onde o Ca^{++} intracelular é armazenado ([Fig. 13.2](#)). O cálcio deixa o retículo sarcoplasmático através dos canais de liberação de Ca^{++} chamados de receptores de rianodina porque a proteína do canal adere avidamente à rianodina. A $[\text{Ca}^{++}]$ citoplasmática aumenta do nível de repouso de aproximadamente 10^{-7} mol para níveis de cerca de 10^{-5} mol durante a excitação. Esse Ca^{++} liga-se então à proteína troponina C. O complexo Ca^{++} -troponina C interage com a tropomiosina para desbloquear os sítios ativos entre os filamentos de actina e miosina. Esse desbloqueio inicia a ciclagem de pontes cruzadas e, conseqüentemente, a contração das miofibrilas.

Os mecanismos que elevam a $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica aumentam a força desenvolvida e aqueles que abaixam a $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica reduzem a força desenvolvida. Por exemplo, as catecolaminas aumentam o movimento de Ca^{++} para dentro da célula pela fosforilação dos canais de cálcio no sarcolema via uma proteína cinase dependente de AMPc ([Fig. 13.4](#)). Isso, por sua vez,

causa a liberação de mais Ca^{++} do retículo sarcoplasmático, e como resultado a força contrátil aumenta, como já descrito. A redução do gradiente de Na^+ pelo sarcolema também aumenta a força contrátil, um efeito mediado pelo sistema antiporte $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ que normalmente remove Ca^{++} da célula (Fig. 13.2). Por exemplo, a redução da $[\text{Na}^+]$ extracelular diminui a quantidade de Na^+ que entra na célula na troca pelo Ca^{++} , o que resulta em aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e, por isso, da força contrátil. O aumento da $[\text{Na}^+]$ intracelular tem efeito semelhante. De fato, esse é o mecanismo pelo qual os glicosídeos cardíacos aumentam a força contrátil. Esses glicosídeos cardíacos inibem a ATPase de Na^+/K^+ e, conseqüentemente, elevam a $[\text{Na}^+]$ nas células. A $[\text{Na}^+]$ citosólica elevada reverte a direção do sistema antiporte $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ e, portanto, menos Ca^{++} é removido da célula. O aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular resulta em aumento na força contrátil. Por fim, essa força é reduzida quando a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular é diminuída por redução na $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular, por um aumento do gradiente de Na^+ através do sarcolema, ou pela administração de um antagonista de canais de cálcio que impeça a entrada de Ca^{++} na célula miocárdica.

Ao final da sístole, o influxo de Ca^{++} cessa e o retículo sarcoplasmático não é mais estimulado a liberar Ca^{++} . Na verdade, o retículo sarcoplasmático capta Ca^{++} avidamente por meio da ATPase de Ca^{++} . A ATPase de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático é similar, mas não idêntica, à ATPase de Ca^{++} encontrada no sarcolema. A $[\text{Ca}^{++}]$ citosólica também é reduzida durante a diástole pela ação do sistema antiporte $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ no sarcolema, assim como pela ATPase de Ca^{++} do sarcolema (Fig. 13.2).

Tanto a contração quanto o relaxamento cardíacos são acelerados pelas catecolaminas (Fig. 13.3). Quando as catecolaminas se ligam ao seu receptor (β_1 -adrenérgico), a adenilato ciclase é ativada, aumentando, assim, os níveis de AMPc intracelular, o que então leva à ativação da proteína cinase A dependente de AMPc. A proteína cinase A exerce vários efeitos na célula. Como já descrito, ela fosforila o canal de cálcio no sarcolema e aumenta a entrada de Ca^{++} na célula, aumentando, assim, a força de contração. Além disso, a proteína cinase A fosforila outras proteínas que facilitam o relaxamento. Uma dessas proteínas é chamada fosfolambam. A fosfolambam normalmente inibe a ATPase de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático. Porém, quando a fosfolambam é fosforilada, sua ação inibitória é reduzida, o que aumenta a captação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático. O aumento na atividade da ATPase de Ca^{++} no retículo sarcoplasmático reduz a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, causando relaxamento. A proteína cinase A também fosforila a troponina I, que, por sua vez, inibe a ligação do Ca^{++} pela troponina C. Como resultado, a tropomiosina retorna à sua posição de bloqueio dos sítios de ligação de miosina nos filamentos de actina, resultando em relaxamento.

Maquinaria Contrátil do Miocárdio e Contratilidade

A contração do músculo cardíaco é influenciada tanto pela pré-carga quanto pela pós-carga (Fig. 16.37). Pré-carga é a força que estira as fibras musculares relaxadas, aumentando, assim, seu comprimento em repouso (Fig. 16.37B). No ventrículo esquerdo, por exemplo, o enchimento de sangue e, conseqüentemente, o estiramento da parede durante a diástole constitui a pré-carga. Pós-carga é a força adicional (Fig. 16.37C) contra a qual o músculo em contração deve agir (Fig. 16.37D). Novamente da perspectiva do ventrículo esquerdo, pós-carga é a pressão na aorta que precisa ser superada pelo músculo ventricular esquerdo em contração para abrir a válvula aórtica e ejetar o sangue.

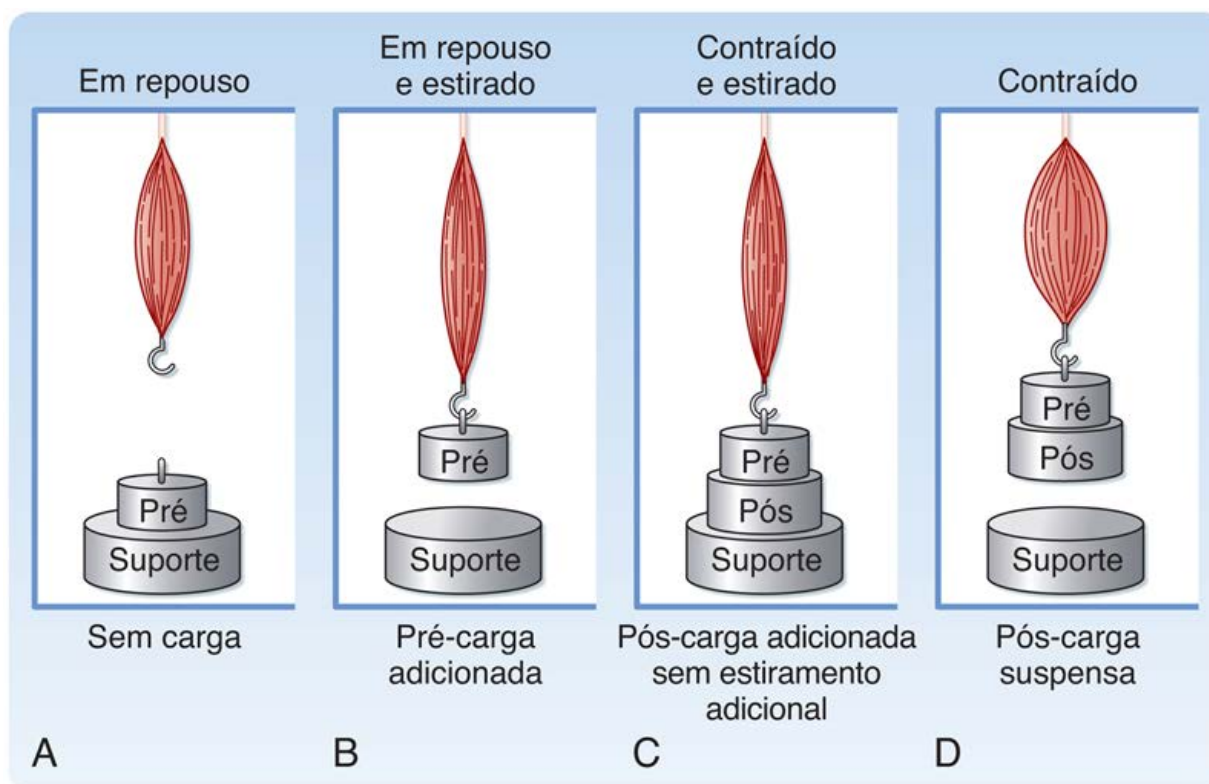


FIG. 16.37 Pré-Carga e Pós-Carga em um Músculo Papilar. A, Estádio de repouso (sem carga) no coração intacto pouco antes da abertura das válvulas AV. B, Pré-carga (Pré) no coração intacto ao final do enchimento ventricular. C, Pré-carga mais pós-carga (Pós) com suporte no coração intacto pouco antes da abertura da válvula aórtica. D, Pré-carga mais pós-carga sem suporte no coração intacto durante a ejeção ventricular, com redução do volume ventricular. Pré + Pós = carga total.

A pré-carga pode ser aumentada pelo maior enchimento do ventrículo esquerdo durante a diástole (i. e., aumentando o volume diastólico final). Em volumes diastólicos finais mais baixos, aumentos na pressão de enchimento durante a diástole aumentam o comprimento das fibras em repouso e geram uma maior pressão sistólica durante a contração subsequente (Fig. 16.36). A pressão sistólica aumenta até atingir seu máximo na pré-carga ótima (Fig. 16.36). Se o enchimento diastólico continuar além desse ponto, a pressão desenvolvida não aumentará mais. Em pressões de enchimento muito altas, o pico de pressão desenvolvida na sístole é, na verdade, reduzido.

Sob pré-carga constante, uma pressão sistólica mais alta pode ser atingida durante as contrações ventriculares por um aumento na pós-carga (i. e., aumentando-se a pressão aórtica por meio da restrição do fluxo sanguíneo arterial para a periferia). Aumentos incrementais na pós-carga produzem, progressivamente, maiores picos de pressões sistólicas. Entretanto, se a pós-carga continua a aumentar, ela se torna tão grande que o ventrículo não pode mais gerar força suficiente para abrir a válvula aórtica. Nesse ponto, a sístole ventricular é totalmente isométrica (i. e., não há ejeção de sangue) e, por isso, não há alteração no volume ventricular durante a sístole. A pressão máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo nessas condições é a força isométrica máxima que o ventrículo é capaz de gerar em uma dada pré-carga. Em pré-cargas abaixo do volume ótimo de enchimento, um aumento na pré-carga pode resultar em força isométrica máxima maior (Fig. 16.36).

A pré-carga e a pós-carga dependem de certas características do sistema vascular e do comportamento do coração. Quanto à vasculatura, o grau do tônus venomotor e da resistência periférica influencia a pré e a pós-carga. Quanto ao coração, uma alteração na frequência cardíaca ou no volume de ejeção também pode alterar a pré e a pós-carga. Portanto, fatores cardíacos e vasculares interagem entre si afetando a pré e a pós-carga (Cap. 19).

A contratilidade define o desempenho cardíaco em uma dada pré ou pós-carga. A contratilidade também determina a alteração no pico de força isométrica (pressão isovolumétrica) em um dado comprimento inicial de fibra (volume diastólico final). A contratilidade pode ser aumentada por fármacos como a norepinefrina ou os digitálicos, ou pelo aumento na frequência de contração (taquicardia). O aumento na contratilidade (efeito inotrópico positivo) produzido por essas intervenções é refletido por aumentos incrementais na força desenvolvida e na velocidade da contração.

Índices de Contratilidade

Um índice razoável da contratilidade miocárdica pode ser derivado do contorno das curvas de pressão ventricular (Fig. 16.38). Um coração hipodinâmico é caracterizado pela pressão diastólica final elevada, pelo aumento lento da pressão ventricular, e por uma fase de ejeção ligeiramente reduzida (curva C na Fig. 16.38). Um coração hiperdinâmico (curva B na Fig. 16.38) é caracterizado pela pressão diastólica final reduzida, pelo aumento rápido da pressão ventricular e por uma fase de ejeção curta. A inclinação do braço ascendente da curva da pressão ventricular indica a taxa máxima de força desenvolvida pelo ventrículo. A taxa máxima de alteração na pressão em função do tempo – ou seja, o dP/dt máximo – é ilustrado pelas tangentes à porção mais íngreme dos braços ascendentes das curvas de pressão ventricular na Figura 16.38.

A inclinação do braço ascendente é máxima durante a fase isovolumica da sístole (Fig. 16.38). Em qualquer grau determinado de enchimento ventricular, o ângulo de inclinação fornece um índice da velocidade inicial da contração e, portanto, um índice de contratilidade.

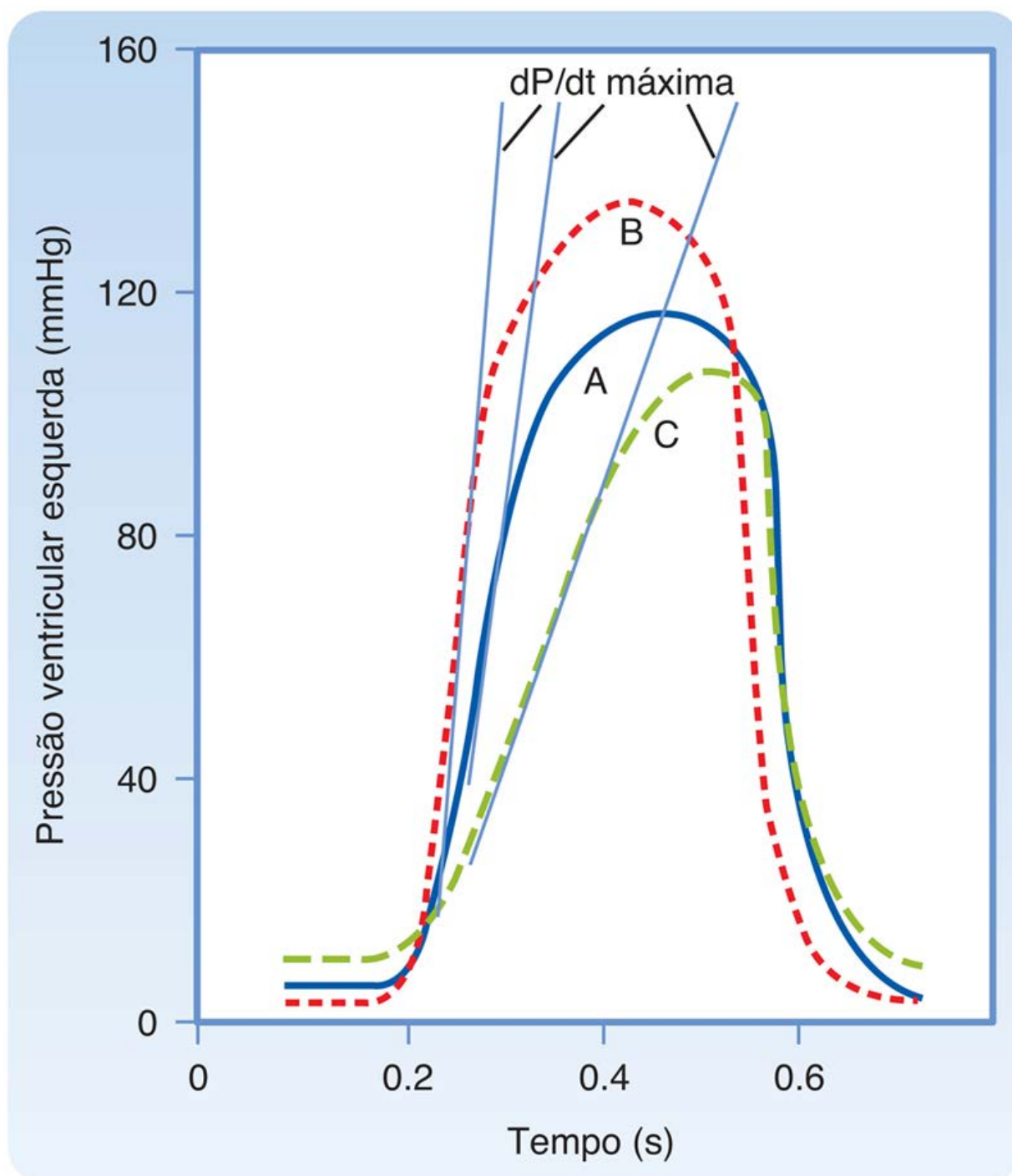
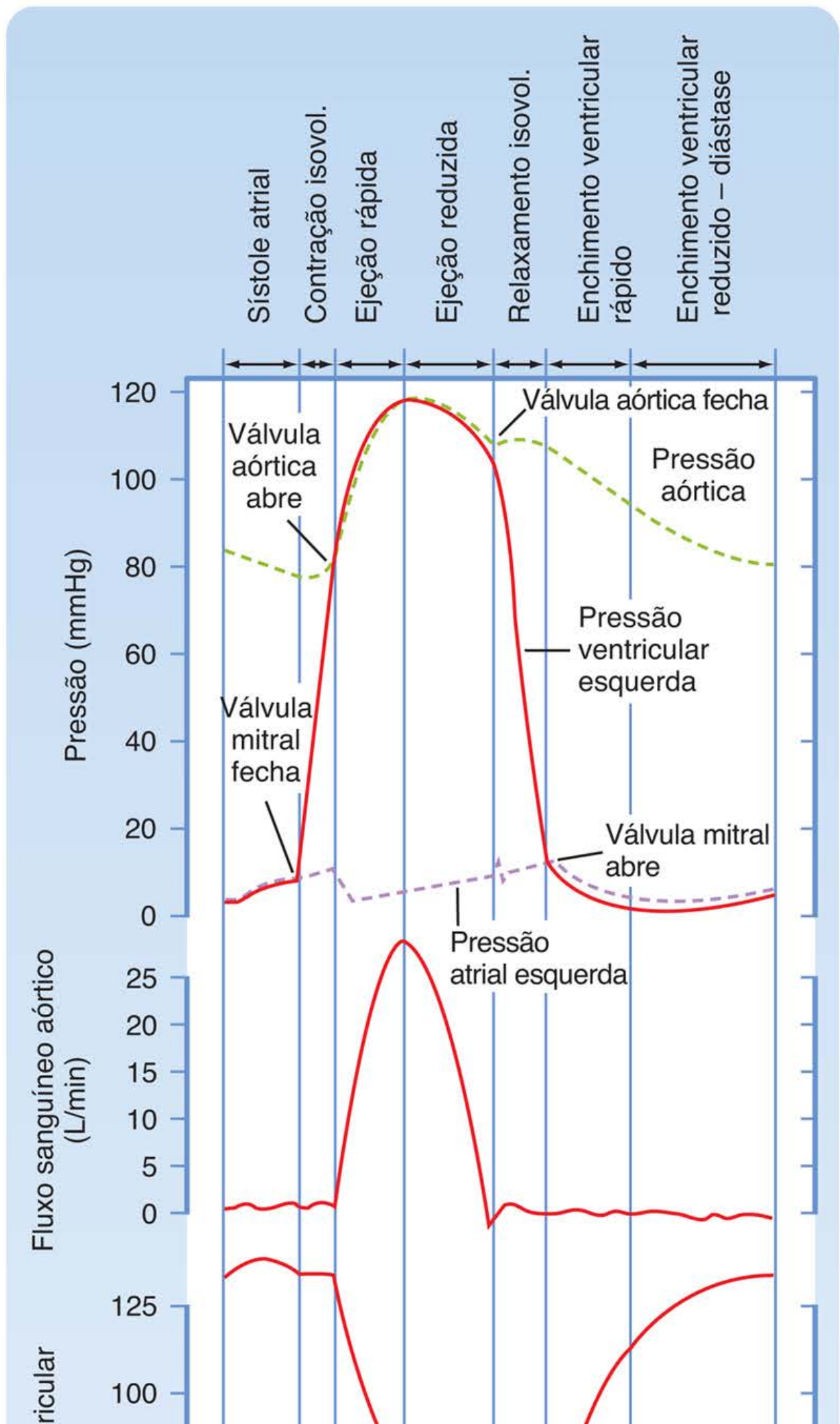


FIG. 16.38 Curvas da pressão ventricular esquerda com tangentes desenhadas para as porções mais íngremes dos braços ascendentes indicando as taxas máximas de alteração na pressão com o tempo (valores dP/dt). A (curva azul), controle; B (curva vermelha pontilhada), coração hiperdinâmico, como com a administração de norepinefrina; C (curva verde pontilhada), coração hipodinâmico, como na insuficiência cardíaca.

Da mesma forma, o estado contrátil do miocárdio pode ser calculado a partir da velocidade do fluxo sanguíneo que ocorre inicialmente na aorta ascendente durante o ciclo cardíaco (Fig. 16.39). Além disso, a fração de ejeção, que é a proporção entre o volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo por batimento (volume de ejeção) e o volume de sangue restante no ventrículo esquerdo ao final da diástole (volume diastólico final), é amplamente usada na clínica como um índice de contratilidade.



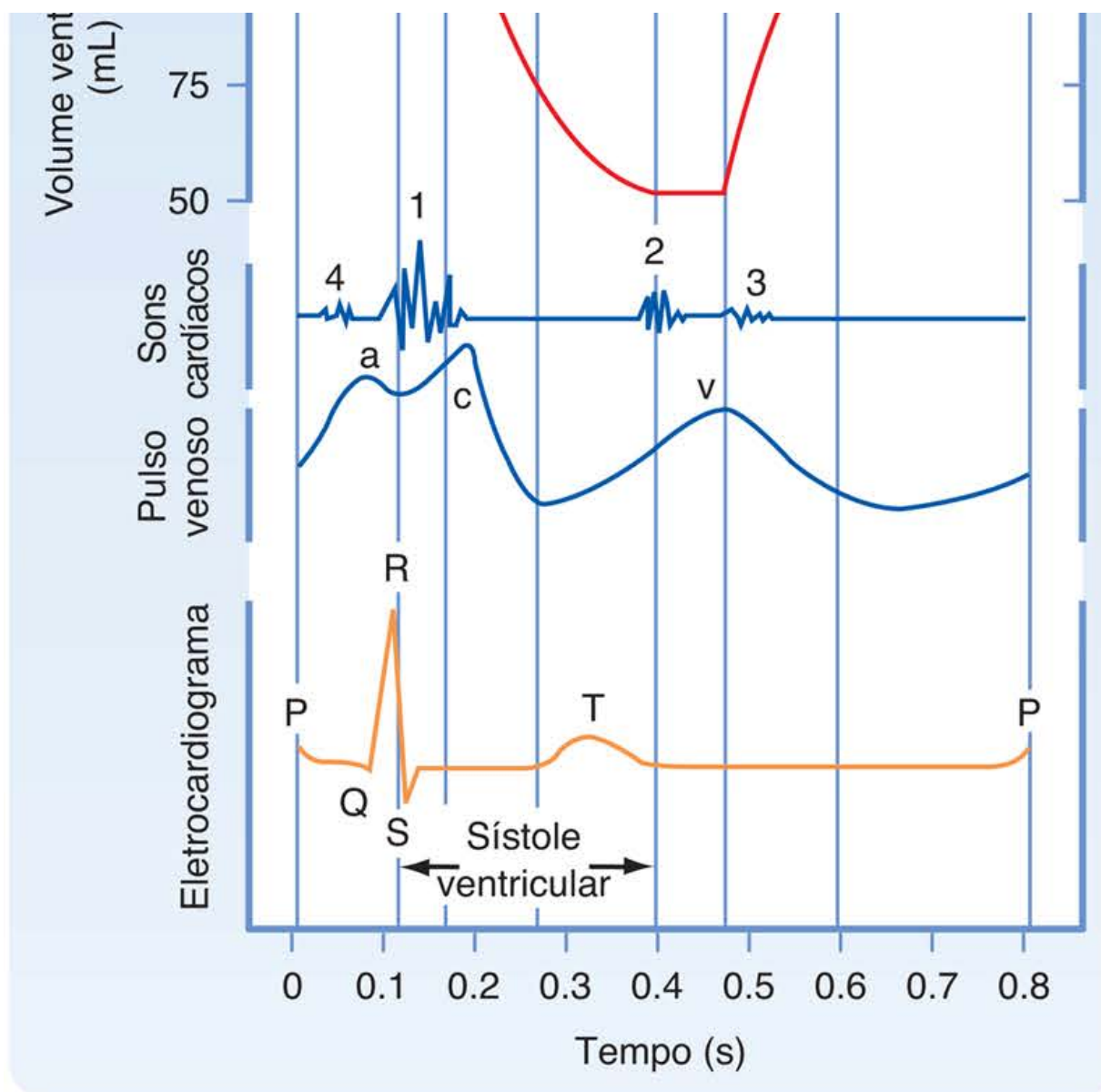


FIG. 16.39 Pulsos das pressões atrial esquerda, aórtica e ventricular esquerda correlacionados no tempo com o fluxo aórtico, o volume ventricular, os sons cardíacos, o pulso venoso e o eletrocardiograma em um ciclo cardíaco completo em um indivíduo. Isovól, isovolumétrica.

Câmaras Cardíacas

Os átrios são câmaras de paredes finas e de baixa pressão que funcionam mais como grandes reservatórios condutores de sangue para seus respectivos ventrículos do que como bombas importantes para a propulsão de sangue. Os ventrículos são constituídos por uma sequência contínua de fibras musculares que se originam do esqueleto fibroso, na base do coração (principalmente ao redor do orifício aórtico). Essas fibras estendem-se em direção ao ápice cardíaco na superfície epicárdica. Elas passam em direção ao endocárdio e sofrem, gradualmente, uma rotação de 180 graus para se alinharem paralelamente às fibras epicárdicas e formar o endocárdio e os músculos papilares.

No ápice do coração, as fibras torcem-se e se voltam para dentro para formar os músculos papilares. Na base do coração e ao redor dos orifícios das válvulas, essas fibras miocárdicas formam uma massa muscular espessa e poderosa que não só reduz a circunferência ventricular para efetuar a ejeção de sangue, como também estreita os orifícios das válvulas AV, o que auxilia no fechamento dessas válvulas. A ejeção ventricular também é obtida pela redução no eixo longitudinal à medida que o coração começa a se estreitar em direção à base. A contração precoce da parte apical dos ventrículos, associada à aproximação das paredes ventriculares, propela o sangue para os tratos ventriculares de saída. O ventrículo direito, que desenvolve uma pressão média de aproximadamente um sétimo daquela desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, é consideravelmente mais fino que o esquerdo.

Válvulas Cardíacas

As cúspides das válvulas cardíacas consistem em folhetos finos de tecido fibroso flexível, resistente e revestidos por endotélio que estão firmemente aderidos à base dos anéis fibrosos das válvulas. O movimento dessas cúspides é essencialmente passivo, e a orientação das válvulas cardíacas é responsável pelo fluxo unidirecional do sangue pelo coração. Há dois tipos de válvulas no coração: atrioventricular e semilunar (Figs. 16.40 e 16.41).

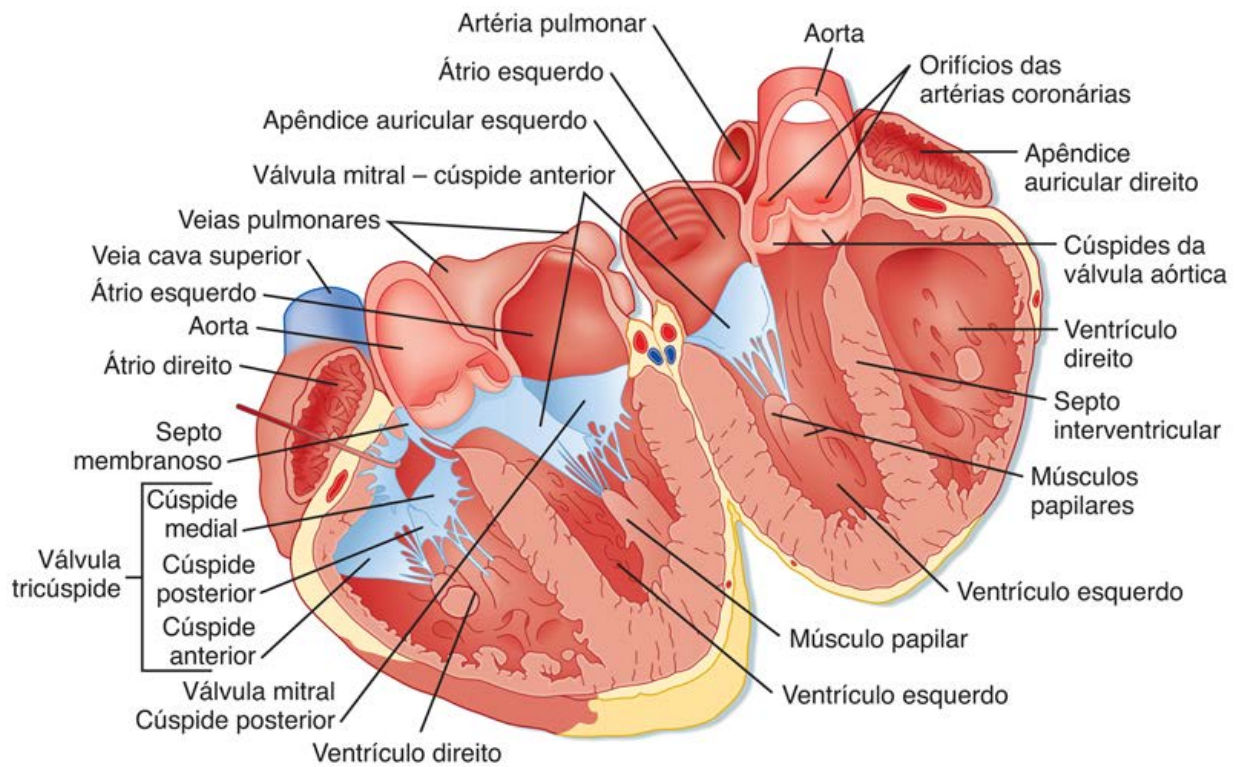


FIG. 16.40 Ilustração de um coração cortado perpendicularmente ao septo interventricular para mostrar as relações anatômicas dos folhetos das válvulas atrioventriculares e aórticas.

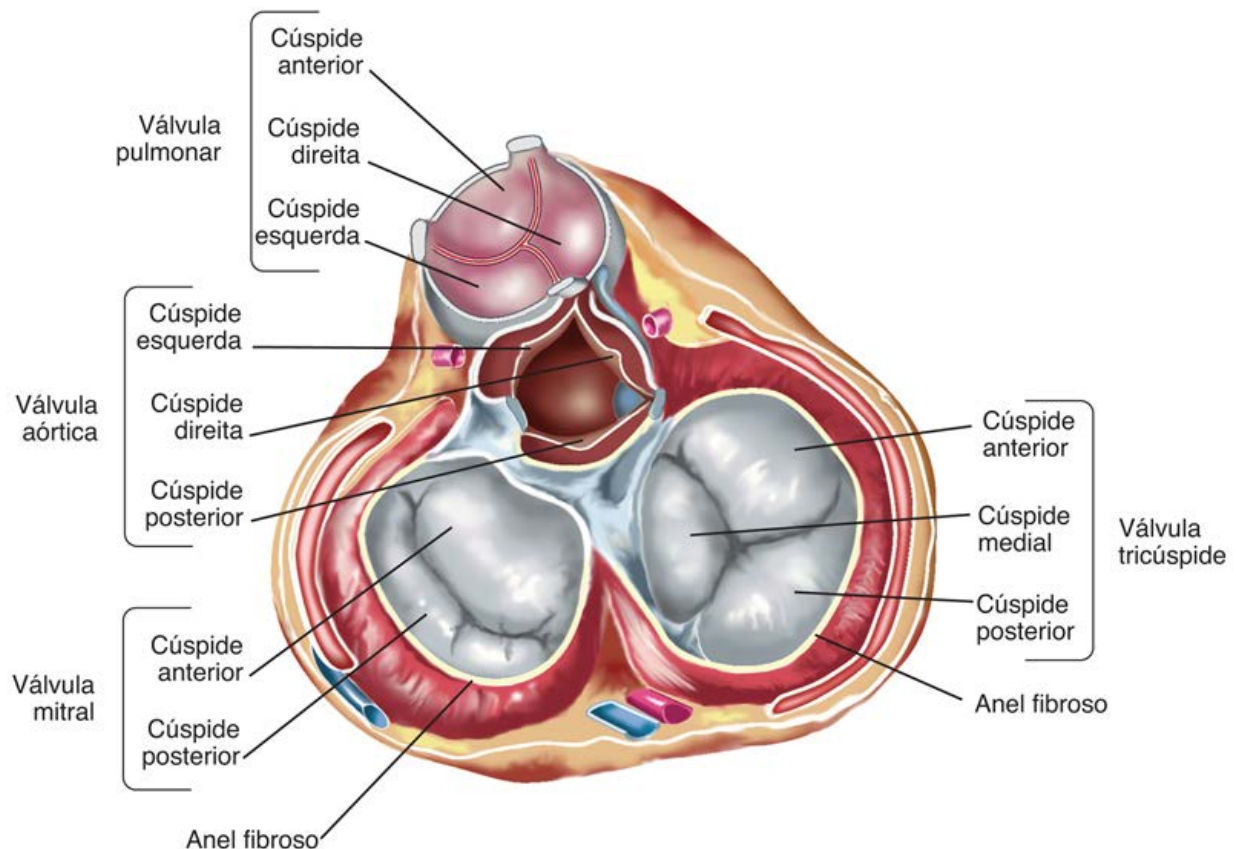


FIG. 16.41 Ilustração de quatro válvulas cardíacas visualizadas da base do coração. Observe como os folhetos sobrepõem-se nas válvulas fechadas.

Válvulas Atrioventriculares

A válvula atrioventricular direita (tricúspide), localizada entre o átrio direito e o ventrículo direito, é composta por três cúspides, enquanto a válvula atrioventricular esquerda (mitral), que fica entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo, tem duas cúspides. A área total das cúspides de cada válvula AV é de, aproximadamente, duas vezes aquela do respectivo orifício AV, de modo que ocorre uma sobreposição considerável dos folhetos quando as válvulas estão fechadas.

Conectados às terminações livres dessas válvulas, existem ligamentos finos e resistentes (cordas tendíneas do coração) que se originam dos músculos papilares dos respectivos ventrículos. Esses ligamentos impedem a eversão das válvulas durante a sístole ventricular.

Em um coração normal, os folhetos valvulares permanecem relativamente juntos durante o enchimento ventricular. A aproximação parcial das superfícies das válvulas durante a diástole é causada pela corrente turbilhonar que prevalece atrás dos folhetos e pela tensão exercida pelas cordas tendíneas e músculos papilares.

Válvulas Semilunares

As válvulas pulmonar e aórtica estão localizadas entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar e entre o ventrículo esquerdo e a aorta, respectivamente. Essas válvulas consistem em três cúspides em forma de cálice que estão conectadas aos anéis valvulares (Figs. 16.40 e 16.41). No final da fase de ejeção reduzida da sístole ventricular, o fluxo sanguíneo reverte-se rapidamente em direção aos ventrículos. Essa reversão do fluxo sanguíneo fecha as cúspides e evita a regurgitação de sangue para os ventrículos. Durante a sístole ventricular, as cúspides não repousam sobre as paredes da artéria pulmonar e da aorta; em vez disso, elas flutuam na corrente de sangue em um ponto aproximadamente intermediário entre as paredes do vaso e sua posição fechada. Atrás das válvulas semilunares, existem pequenas evaginações (seios de Valsalva) da artéria pulmonar e da aorta. Nesses seios, desenvolvem-se correntes turbilhonares que tendem a manter as cúspides valvulares longe das paredes do vaso. Além disso, os orifícios das artérias coronárias direita e esquerda encontram-se atrás das cúspides direita e esquerda, respectivamente, da válvula aórtica. Não fosse a presença dos seios de Valsalva e das correntes turbilhonares aí desenvolvidas, os óstios coronários poderiam ser bloqueados pelas cúspides das válvulas, cessando assim o fluxo sanguíneo coronário.

O Pericárdio

O pericárdio envolve todo o coração e a porção cardíaca dos grandes vasos, e se reflete na superfície cardíaca como o epicárdio. Essa bolsa normalmente contém um pequeno volume de fluido que fornece lubrificação para o movimento contínuo do coração incluso. O pericárdio não é muito distensível; ele resiste fortemente ao aumento rápido e significativo do tamanho do coração e, por isso, evita a distensão rápida e excessiva das câmaras do coração. Entretanto, na ausência congênita do pericárdio ou após sua remoção cirúrgica, a função cardíaca não é afetada seriamente. Mesmo assim, com o pericárdio intacto, um aumento na pressão diastólica em um ventrículo aumenta a pressão e reduz a complacência do outro ventrículo.

Sons Cardíacos

Usualmente, o coração gera quatro sons, mas apenas dois são comumente audíveis ao estetoscópio. Com amplificação eletrônica, os sons menos intensos podem ser detectados e registrados graficamente como um fonocardiograma. Esse método de registro dos sons fracos do coração ajuda a delinear a sincronia precisa entre os sons cardíacos e os outros eventos do ciclo cardíaco.

O primeiro som cardíaco (primeira bulha cardíaca) começa no início da sístole ventricular (Fig. 16.42) e reflete o fechamento das válvulas AV. É o som mais alto e longo dos sons cardíacos, tem uma qualidade crescendo-decrescendo, e é mais bem detectado na região apical do coração. Os sons da válvula tricúspide são mais bem detectados no quinto espaço intercostal, logo à esquerda do esterno; os sons da válvula mitral são mais bem detectados no quinto espaço intercostal no ápice cardíaco.

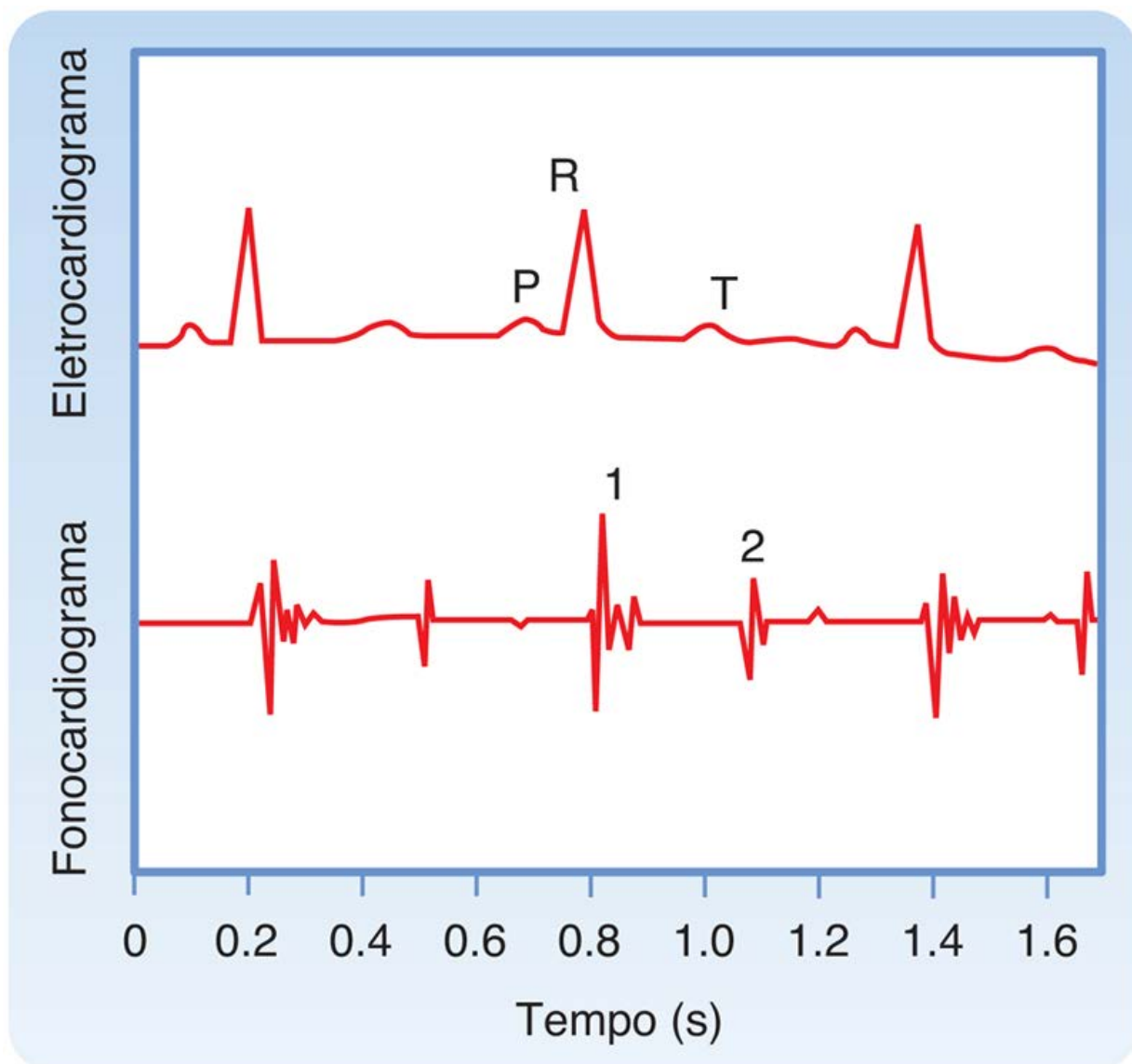


FIG. 16.42 O primeiro e o segundo sons cardíacos registrados por um fonocardiograma (traçado inferior) e suas relações com as ondas P, R e T do eletrocardiograma (traçado superior).

O segundo som cardíaco (segunda bulha cardíaca), que ocorre no fechamento abrupto das válvulas semilunares (Fig. 16.42), é composto por vibrações de frequência mais altas (mais aguda), e tem duração e intensidade menores que a primeira bulha cardíaca. A porção do segundo som causado pelo fechamento da válvula pulmonar é mais bem auscultada no segundo interespaço torácico, logo à esquerda do esterno, enquanto o som causado pelo fechamento da válvula aórtica é mais bem auscultado no mesmo espaço intercostal, porém à direita do esterno. Em geral, o som da válvula aórtica é mais alto que o da válvula pulmonar; mas, nos casos de hipertensão pulmonar, ocorre o inverso. A natureza da segunda bulha cardíaca altera-se com a respiração. Durante a expiração, um único som cardíaco é auscultado, o qual reflete o fechamento simultâneo das válvulas pulmonar e aórtica. Entretanto, durante a inspiração, o fechamento da válvula pulmonar é atrasado, principalmente como resultado do fluxo sanguíneo aumentado proveniente do aumento do retorno venoso induzido pela inspiração.⁴ Com esse fechamento atrasado da válvula pulmonar, o segundo som cardíaco pode ser auscultado como dois componentes; isso é chamado de desdobramento fisiológico da segunda bulha cardíaca.

Um terceiro som cardíaco é, às vezes, auscultado nas crianças com parede torácica fina ou nos pacientes com insuficiência ventricular esquerda. Ele consiste em poucas vibrações de intensidade e frequência baixas mais bem detectadas na região do ápice cardíaco. As vibrações ocorrem no início da diástole e são causadas pela interrupção abrupta da distensão ventricular e pela desaceleração do sangue que entra nos ventrículos. Um quarto som, ou bulha atrial, consiste em algumas oscilações de baixa frequência. Esse som é auscultado ocasionalmente em indivíduos normais. É causado pela oscilação do sangue e das câmaras cardíacas como resultado da contração atrial.

O Ciclo Cardíaco

Sístole Ventricular

Contração Isovolumétrica

A fase entre o início da sístole ventricular e a abertura das válvulas semilunares (quando a pressão ventricular aumenta abruptamente) é chamada de período de contração isovolumétrica (literalmente “mesmo volume”). Esse termo é apropriado

porque o volume ventricular permanece constante durante esse breve período (Fig. 16.39). O início da contração isovolumétrica também coincide com o pico da onda R no ECG, com o início da primeira bulha cardíaca e com o aumento inicial da pressão ventricular na curva de pressão ventricular após a contração atrial.

Ejeção

A abertura das válvulas semilunares marca o início da fase de ejeção ventricular, a qual pode ser dividida em uma fase inicial e mais curta (ejeção rápida) e em uma fase tardia e mais longa (ejeção reduzida). A fase de ejeção rápida diferencia-se da fase de ejeção reduzida por três características: (1) aumento rápido na pressão ventricular e aórtica que termina no pico de pressão ventricular e aórtica, (2) redução abrupta do volume ventricular, e (3) aumento pronunciado do fluxo sanguíneo aórtico (Fig. 16.39). A redução rápida na pressão atrial esquerda no início da ejeção ventricular resulta da descida da base do coração e do consequente estiramento dos átrios. Durante o período de ejeção reduzida, o escoamento de sangue da aorta para os vasos sanguíneos periféricos excede a taxa de débito ventricular e, portanto, a pressão aórtica declina. Durante toda a sístole ventricular, o sangue que retorna das veias periféricas para os átrios produz um aumento progressivo na pressão atrial.



Na clínica

Nos corações sobrecarregados, como na insuficiência cardíaca congestiva, quando o volume ventricular é significativo e as paredes ventriculares estão estiradas ao máximo, é comum auscultar um terceiro som cardíaco. Um terceiro som cardíaco em pacientes com doença cardíaca é geralmente um sinal grave. Quando o terceiro e o quarto (atrial) sons são acentuados, como acontece em algumas condições anormais, podem ocorrer tríplexes de sons lembrando o som do galope de um cavalo (denominados ritmos de galope). A insuficiência AV esquerda (mitral) e a estenose mitral produzem, respectivamente, sopros sistólicos e diastólicos que são mais bem auscultados no ápice cardíaco. A insuficiência aórtica e a estenose aórtica, ao contrário, produzem, respectivamente, sopros diastólicos e sistólicos que são mais bem auscultados no segundo espaço intercostal, logo à direita do esterno. As características dos sopros servem como guia importante no diagnóstico de doença valvular.

Durante o período de ejeção rápida, a pressão do ventrículo esquerdo excede ligeiramente a pressão aórtica e o fluxo sanguíneo da aorta acelera-se (continua a aumentar), enquanto durante a fase de ejeção ventricular reduzida, a pressão aórtica é mais alta e o fluxo sanguíneo da aorta desacelera. Essa reversão do gradiente da pressão ventricular-aórtica na presença de um fluxo contínuo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta é resultado do armazenamento de energia potencial nas paredes arteriais estiradas. Essa energia potencial armazenada promove a desaceleração do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a aorta. O pico da curva de fluxo coincide com o ponto no qual a curva da pressão ventricular esquerda intercepta a curva da pressão aórtica durante a ejeção. Daí em diante, o fluxo desacelera (continua a diminuir) porque o gradiente da pressão foi revertido.

A Figura 16.39 mostra o traçado de uma curva do pulso venoso registrado na veia jugular. Três ondas são evidentes. A onda a ocorre com a elevação da pressão causada pela contração atrial. A onda c é causada pelo impacto da artéria carótida comum com a veia jugular adjacente e, até certo ponto, pelo fechamento abrupto da válvula tricúspide no início da sístole ventricular. A onda v reflete o aumento na pressão associado ao enchimento atrial. Com exceção da onda c, a curva do pulso venoso assemelha-se muito à curva da pressão atrial esquerda.

Ao final da ejeção ventricular, um volume de sangue aproximadamente igual ao ejetado durante a sístole permanece nas cavidades ventriculares. Esse volume residual é relativamente constante nos corações normais. Entretanto, o volume residual diminui ligeiramente quando a frequência cardíaca aumenta ou quando a resistência vascular periférica diminui.

Diástole Ventricular

Relaxamento Isovolumétrico

O fechamento da válvula aórtica produz a incisura característica no braço descendente da curva da pressão aórtica e produz também o segundo som cardíaco (com algumas vibrações evidentes na curva da pressão atrial). A incisura marca o fim da sístole ventricular. O período entre o fechamento das válvulas semilunares e a abertura das válvulas AV é denominado relaxamento isovolumétrico. Ele se caracteriza por uma queda abrupta da pressão ventricular sem qualquer alteração no volume ventricular.

Fase de Enchimento Rápido

A maior parte do enchimento ventricular ocorre imediatamente após a abertura das válvulas AV. Nesse ponto, o sangue que retornou aos átrios durante a sístole ventricular anterior é liberado abruptamente para os ventrículos relaxados. Esse período de enchimento ventricular é chamado de fase de enchimento rápido. Na Figura 16.39, o início dessa fase é indicado pela queda na pressão ventricular esquerda abaixo da pressão atrial esquerda. Essa reversão na pressão abre a válvula

mitral. O rápido fluxo de sangue do átrio para o ventrículo relaxado produz reduções transitórias nas pressões atrial e ventricular e um aumento agudo no volume ventricular.

Diástase

A fase de enchimento ventricular rápido é seguida por uma fase de enchimento ventricular lento chamada de diástase. Durante a diástase, o sangue que retorna das veias periféricas flui para o ventrículo direito e o sangue vindo dos pulmões flui para o ventrículo esquerdo. Esse pequeno e lento enchimento ventricular é indicado por elevações graduais nas pressões atrial, ventricular e venosa e no volume ventricular (Fig. 16.39).



Na clínica

Um aumento na contratilidade miocárdica, como o produzido pelas catecolaminas ou pelos digitálicos em um paciente com insuficiência cardíaca, pode diminuir o volume residual ventricular e aumentar o volume e a fração de ejeção. Em corações gravemente hipodinâmicos e dilatados, o volume residual pode se tornar muito maior que o volume de ejeção.

Sístole Atrial

O início da sístole atrial ocorre logo após o início da onda P (despolarização atrial) do ECG. A transferência de sangue do átrio para o ventrículo, produzida pela contração atrial, completa o período de enchimento ventricular. A sístole atrial é responsável por um pequeno aumento das pressões atrial, ventricular e venosa, assim como do volume ventricular (Fig. 16.39). Durante toda a diástole ventricular, a pressão atrial mal supera a pressão ventricular. Essa pequena diferença de pressão indica que a via através das válvulas AV abertas durante o enchimento ventricular tem baixa resistência.

Uma vez que não há válvulas na junção das veias cavas e átrio direito ou na junção das veias pulmonares e átrio esquerdo, a contração atrial pode forçar o sangue em ambas as direções. Entretanto, pouco sangue é realmente bombeado de volta para as afluentes venosas durante a breve contração atrial, principalmente devido à inércia do sangue que entra nos átrios.

A contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular é governada, em grande parte, pela frequência cardíaca e pela posição das válvulas AV. Nas frequências cardíacas lentas, o enchimento praticamente cessa até o final da diástase e a contração atrial contribui com um pequeno enchimento adicional. Durante a taquicardia, porém, a diástase é abreviada e a contribuição atrial pode se tornar substancial. Caso a taquicardia seja tão intensa a ponto de atenuar a fase de enchimento rápido, a contração atrial assume papel importante na propulsão rápida de sangue para o ventrículo durante esse breve período do ciclo cardíaco. Se o período de relaxamento ventricular for tão curto que o enchimento fica seriamente prejudicado, mesmo a contração atrial não pode fornecer um enchimento ventricular adequado. A consequente redução no débito cardíaco pode resultar em síncope (desmaio).



Na clínica

A contração atrial não é essencial para o enchimento ventricular, como pode ser observado nos pacientes com fibrilação atrial ou bloqueio cardíaco completo. Na fibrilação atrial, as miofibras atriais contraem-se de maneira contínua e descoordenada e, por isso, não podem bombear sangue para os ventrículos. No bloqueio cardíaco completo, os átrios e os ventrículos batem independentemente uns dos outros. Entretanto, o enchimento ventricular pode ser normal em pacientes com essas duas arritmias. Em certas doenças, as válvulas AV podem estar acentuadamente estreitadas (estenóticas). Nessas condições, a contração atrial desempenha papel muito mais importante no enchimento ventricular que em um coração normal.

Relação Pressão-Volume

A Figura 16.43 resume as alterações na pressão e no volume do ventrículo esquerdo ao longo do ciclo cardíaco. O enchimento diastólico começa quando a válvula mitral se abre (ponto A na Fig. 16.43) e termina quando essa válvula se fecha (ponto C). A redução inicial na pressão ventricular esquerda (pontos A a B), apesar do influxo rápido de sangue proveniente do átrio esquerdo, é atribuída ao relaxamento e à distensibilidade progressivos. Durante o restante da diástole (pontos B a C), o aumento na pressão ventricular reflete o enchimento ventricular e as alterações nas características elásticas passivas do ventrículo. Note que somente um pequeno aumento na pressão acompanha o aumento substancial no volume ventricular durante a diástole (pontos B a C). O pequeno aumento na pressão reflete a complacência do ventrículo esquerdo durante a diástole. Esse pequeno aumento na pressão logo antes do fechamento da válvula mitral (à esquerda do ponto C) é causado pela contribuição da contração atrial ao enchimento ventricular. Com a contração isovolumétrica (pontos C a D), a pressão aumenta gradativamente, mas o volume ventricular não se altera porque as válvulas mitral e aórtica estão fechadas. Quando a válvula aórtica se abre (ponto D) e durante a primeira fase (rápida) de ejeção (pontos D a E), a grande redução no

volume está associada a um aumento uniforme na pressão ventricular. Essa redução no volume é seguida pela ejeção reduzida (pontos E a F) e por uma pequena redução na pressão ventricular. O fechamento da válvula aórtica (ponto F) é seguido pelo relaxamento isovolumétrico (pontos F a A), que se caracteriza por uma queda acentuada da pressão. O volume ventricular não se altera durante o intervalo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da válvula mitral (pontos F a A) porque as duas válvulas estão fechadas. A válvula mitral abre-se (ponto A) completando o ciclo cardíaco.

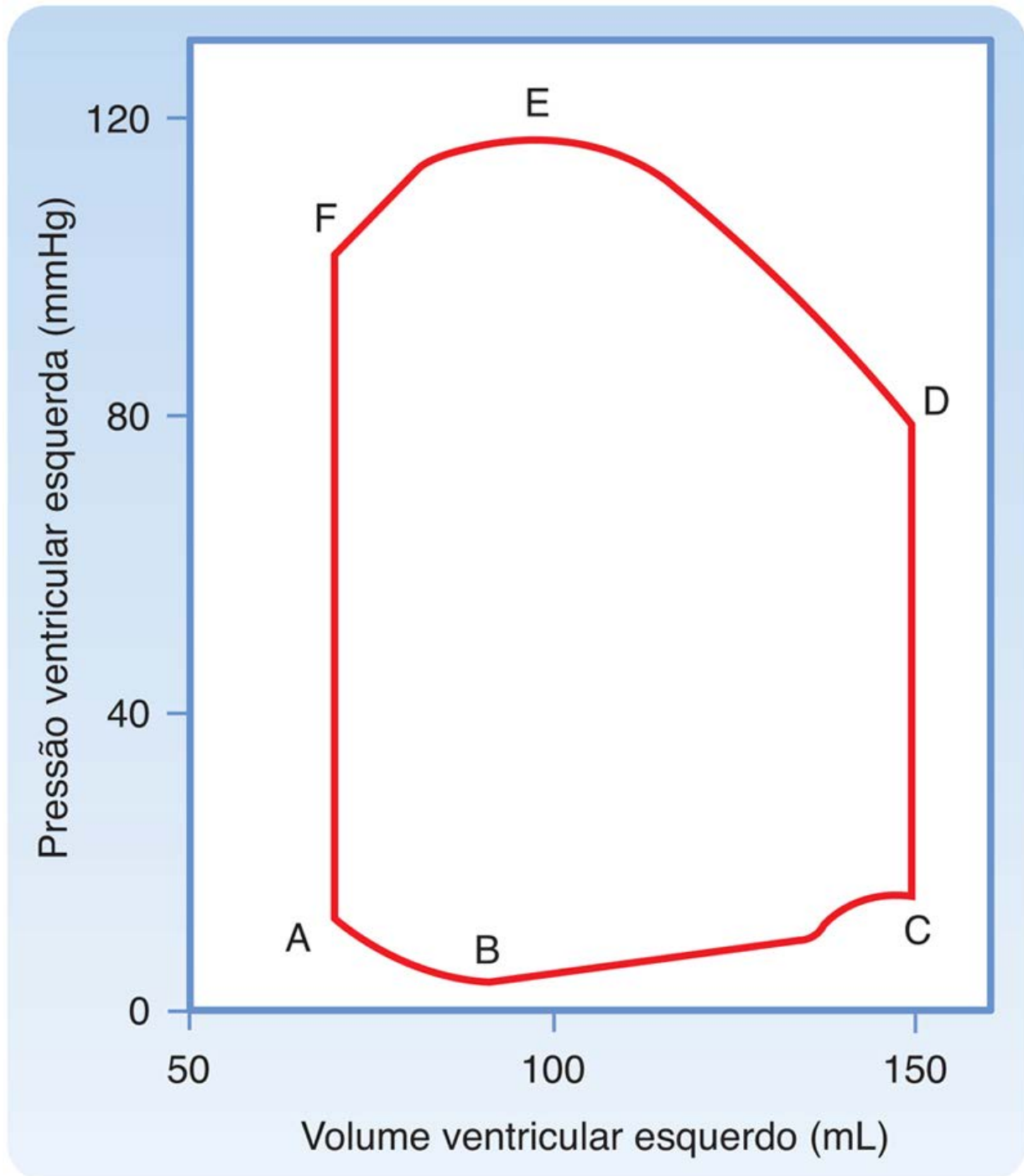


FIG. 16.43 Relação pressão-volume do ventrículo esquerdo em um único ciclo cardíaco.

Vários parâmetros do sistema cardiovascular são evidentes em uma relação pressão-volume ventricular esquerda (relação P-V) ou podem ser calculados a partir dela. O volume diastólico final é obtido no fechamento da válvula mitral (ponto C na Fig. 16.43) e o volume sistólico final, na abertura dessa válvula (ponto A). O volume de ejeção aparece então como a “largura” da curva P-V e é calculado da seguinte forma:

$$\text{Volume de ejeção} = \text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final}$$

A pré-carga do ventrículo esquerdo, considerada aqui como pressão diastólica final ventricular, é a coordenada da pressão quando a válvula mitral se fecha (ponto C na Fig. 16.43). A pressão arterial “diastólica” aproximada pode ser identificada quando a válvula aórtica se abre (ponto D), e a pressão arterial “sistólica” aproximada é observada durante a sístole (ponto E). As curvas P-V ventriculares esquerdas registradas em humanos (Fig. 16.44A) são semelhantes às da versão esquematizada (Fig. 16.43). O declínio da relação P-V sistólica final (linha que se estende do ponto na Fig. 16.44A) define a contratilidade; uma inclinação mais acentuada indica aumento de contratilidade. Nesse indivíduo, a oclusão parcial da veia cava inferior reduziu a pré-carga do ventrículo esquerdo em batimentos sucessivos (como o influxo de sangue para o ventrículo esquerdo foi reduzido, como resultado do retorno reduzido de sangue para o ventrículo direito) e o efeito foi um volume de ejeção menor do ventrículo esquerdo.

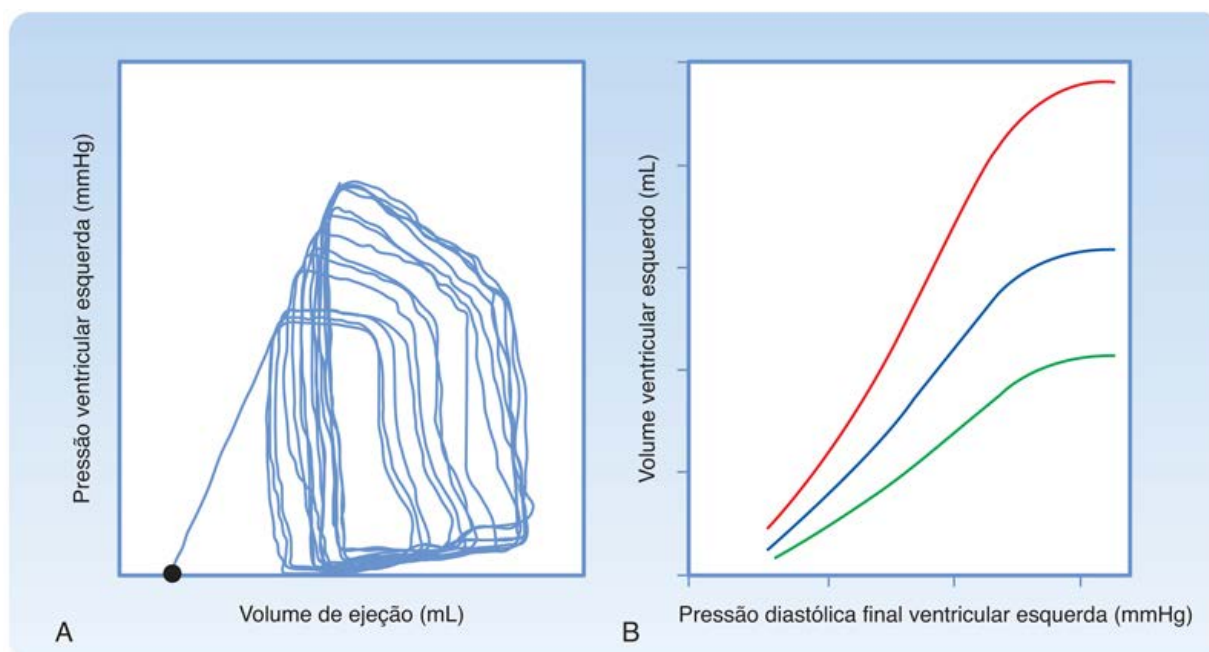


FIG. 16.44 A, Curvas pressão-volume do ventrículo esquerdo registradas em um indivíduo. O ventrículo esquerdo foi submetido a diferentes pré-cargas por oclusão transitória do fluxo sanguíneo na veia cava inferior. À medida que a pré-carga (pressão diastólica final ventricular esquerda [PDFVE]) foi reduzida, tanto o volume diastólico final quanto o volume sistólico final diminuíram, mas a redução foi maior no volume diastólico final, o que resultou em um volume de ejeção diminuído. B, Curvas de função cardíaca quando o volume de ejeção é traçado como uma função da PDFVE para um coração normal no estado basal (linha azul), um coração com contratilidade aumentada (linha vermelha) e um coração com contratilidade reduzida (linha verde). Em qualquer pré-carga determinada, o volume de ejeção é maior nos corações com contratilidade aumentada e menor nos corações com contratilidade reduzida em comparação com o volume de ejeção no estado basal normal. (A, De Senzaki H, et al. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation*. 1996;94[10]:2497-2506.)

Nos humanos, isso ilustra o funcionamento da lei do coração de Frank-Starling (Cap. 13), pela qual alterações na pré-carga (volume ventricular esquerdo) alteram o comprimento das fibras do miocárdio e, consequentemente, a força da contração subsequente, assim como o volume de ejeção produzido. Esse fenômeno importante caracteriza-se pela curva de função cardíaca (Fig. 16.44B). À medida que a pré-carga aumenta, o volume de ejeção também aumenta (linha azul sólida). Se a contratilidade do coração é aumentada, como acontece com a ação da norepinefrina, a inclinação da relação P-V sistólica final torna-se mais íngreme e toda a curva de função cardíaca é deslocada para cima (linha vermelha sólida), o que reflete o fato de que o ventrículo está agora capacitado a produzir um volume de ejeção maior mediante uma dada pré-carga. O volume de ejeção aumentado mediante qualquer pré-carga dada é amplamente produzido por um volume sistólico final diminuído: corações com contratilidade aumentada são capazes de “espremer” mais. Por outro lado, se o ventrículo está danificado, como após um quadro de isquemia cardíaca, ou se de outra forma a contratilidade é reduzida em relação ao normal (como após um bloqueio de canal de cálcio), a curva de função cardíaca é deslocada para baixo (linha verde), a qual reflete um volume de ejeção reduzido mediante qualquer pré-carga dada. A curva de função cardíaca é conhecida também como curvas de função ventricular ou curvas de Starling. Para avaliar o funcionamento integrado do sistema cardiovascular (Cap. 19), é comum medir o débito cardíaco, em vez do volume de ejeção; a pré-carga do coração é considerada como pressão de enchimento do ventrículo direito, e é tipicamente medida como pressão atrial direita média (P_{ra}), ou pressão venosa central.

Medição do Débito Cardíaco

O Princípio de Fick

Em 1870 Adolph Fick, um fisiologista alemão, criou o primeiro método para mensurar o débito cardíaco em animais e pessoas intactas. A base para esse método, chamado de princípio de Fick, é simplesmente uma aplicação da lei de conservação de massa. O princípio deriva do fato de que a quantidade de O_2 enviada aos capilares pulmonares via artéria pulmonar mais a quantidade de O_2 que entra nesses capilares proveniente dos alvéolos deve ser igual à quantidade de O_2 levada pelas veias pulmonares.

O princípio de Fick é demonstrado esquematicamente na [Figura 16.45](#). A taxa de distribuição de O_2 para os pulmões (q_1) é igual à concentração de O_2 no sangue arterial pulmonar ($[O_2]_{pa}$) multiplicada pelo fluxo sanguíneo arterial pulmonar (Q), que é igual ao débito cardíaco: ou seja,

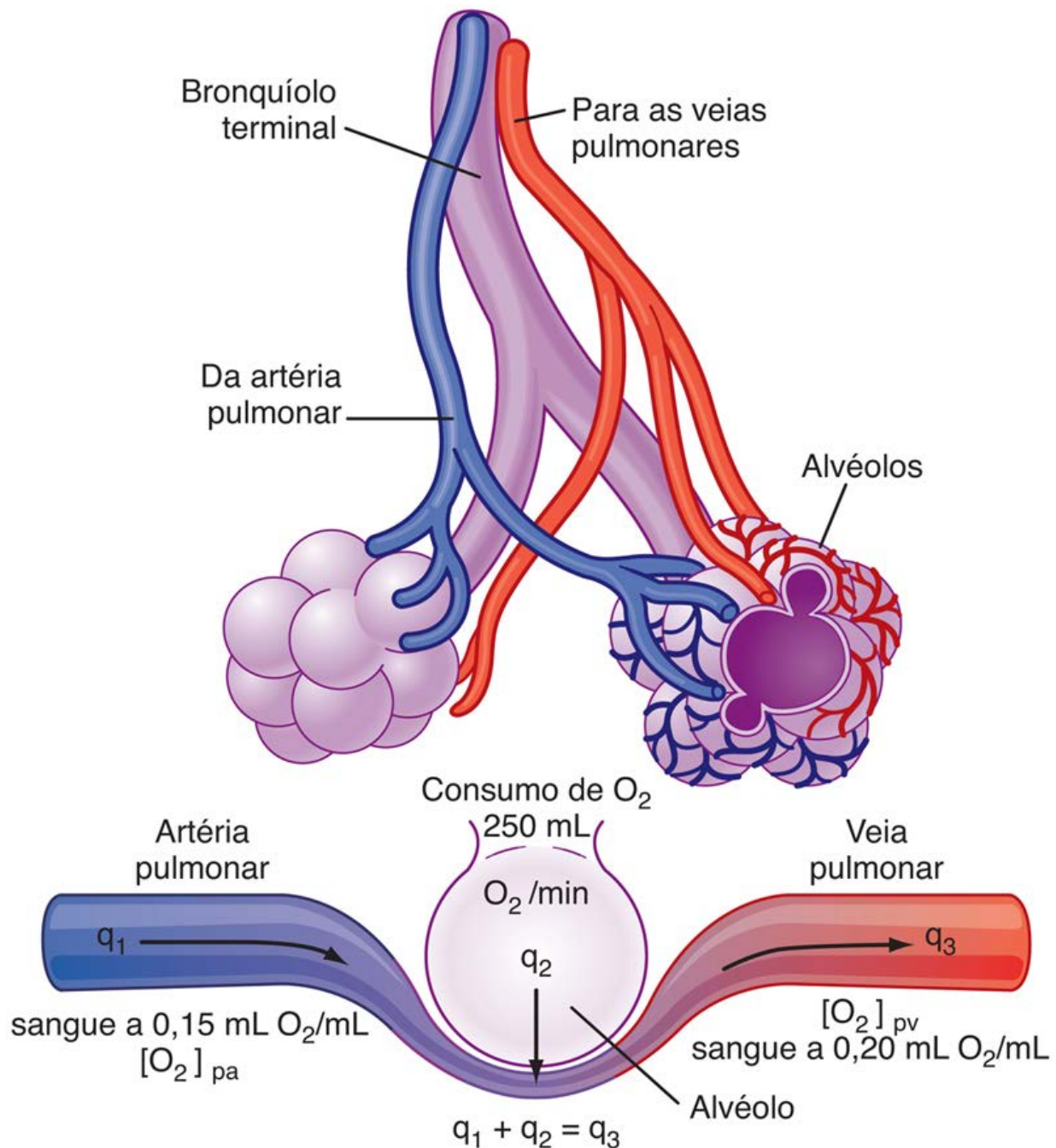


FIG. 16.45 Esquema Ilustrando o Princípio de Fick para a Medição do Débito Cardíaco. A mudança de cor da artéria pulmonar para a veia pulmonar representa a mudança de cor do sangue à medida que o sangue venoso se torna totalmente oxigenado.

$$q_1 = Q[O_2]_{pa}$$

Equação 16.1

Se q_2 é a taxa líquida de captação de O_2 pelos capilares pulmonares dos alvéolos, então, em equilíbrio, q_2 é igual ao consumo de O_2 pelo corpo. A taxa na qual o O_2 é levado pelas veias pulmonares (q_3) é igual à concentração no sangue

venoso pulmonar ($[O_2]_{pv}$) multiplicado pelo fluxo venoso pulmonar total, o qual é virtualmente igual ao fluxo sanguíneo arterial pulmonar (Q); ou seja

$$q_3 = Q[O_2]_{pv} \quad \text{Equação 16.2}$$

A partir da lei de conservação de massa:

$$q_1 + q_2 = q_3 \quad \text{Equação 16.3}$$

Portanto,

$$Q[O_2]_{pa} + q_2 = Q[O_2]_{pv} \quad \text{Equação 16.4}$$

Quando isso é solucionado para débito cardíaco,

$$Q = q_2 / ([O_2]_{pv} - [O_2]_{pa}) \quad \text{Equação 16.5}$$

A Equação 16.5 é a afirmação do princípio de Fick.

Para determinar o débito cardíaco por esse método, três valores devem ser conhecidos: (1) o consumo de O_2 pelo corpo, (2) a concentração de O_2 no sangue venoso pulmonar ($[O_2]_{pv}$), e (3) a concentração de O_2 no sangue arterial pulmonar ($[O_2]_{pa}$). O consumo de O_2 é computado pelas medições do volume e do conteúdo de O_2 no ar expirado durante um intervalo determinado. Uma vez que a concentração de O_2 do sangue arterial periférico é essencialmente idêntica àquela nas veias pulmonares, a $[O_2]_{pv}$ é determinada com uma amostra de sangue arterial periférico retirada por punção com uma agulha. As composições do sangue arterial pulmonar e do sangue venoso sistêmico misto são virtualmente idênticas. Amostras para análise de O_2 são obtidas da artéria pulmonar ou do ventrículo direito por meio de um cateter. Um cateter muito flexível com um pequeno balão na ponta pode ser inserido em uma veia periférica e, à medida que avança, o fluxo de sangue o conduz em direção ao coração. Monitorando-se as variações da pressão, o médico pode avançar a ponta do cateter até o interior da artéria pulmonar.

Com os valores demonstrados na [Figura 16.45](#), o débito cardíaco pode ser calculado da seguinte maneira: se o consumo de O_2 for de 250 mL/min, o conteúdo de O_2 arterial (venoso pulmonar) é de 0,20 mL de O_2 por mililitro de sangue e o conteúdo de O_2 venoso misto (arterial pulmonar) é de 0,15 mL de O_2 por mililitro de sangue, sendo o débito cardíaco igual a $250 / (0,20 - 0,15) = 5.000$ mL/min.

O princípio de Fick também é usado para estimar o consumo de O_2 dos órgãos quando o fluxo sanguíneo e o conteúdo de O_2 dos sangues arterial e venoso podem ser determinados. Os rearranjos algébricos revelam que o consumo de O_2 iguala o fluxo sanguíneo multiplicado pela diferença na concentração arteriovenosa de O_2 . Por exemplo, se o fluxo sanguíneo passando por um rim é de 700 mL/min, o conteúdo de O_2 arterial é de 0,20 mL de O_2 por mililitro de sangue e o conteúdo de O_2 venoso renal é de 0,18 mL de O_2 por mililitro de sangue, a taxa de consumo de O_2 por esse rim deve ser de $700 (0,20 - 0,18) = 14$ mL de O_2 /min.

Na clínica, o débito cardíaco é mais usualmente medido de modo não invasivo com a ecocardiografia com Doppler. Por esse método, mede-se a velocidade do sangue na aorta ascendente. A obtenção da área transversal da aorta (também medida pela ecocardiografia) permite que o volume de sangue ejetado em um único batimento (ou seja, volume de ejeção) seja determinado ([Eq. 17.1](#)). Multiplicando-se o volume de ejeção pela frequência cardíaca chega-se a um valor para o débito cardíaco em litros por minuto.

Consumo e Trabalho do Oxigênio no Coração

O consumo de O_2 pelo coração depende da quantidade e do tipo de atividade que o coração executa. Nas condições basais, o consumo de O_2 pelo miocárdio (V_{O_2}) é de aproximadamente 8 a 10 mL/min/100 g do coração. Esse consumo pode aumentar várias vezes durante o exercício e diminuir moderadamente em condições como hipotensão e hipotermia. O conteúdo de O_2 de sangue venoso cardíaco normalmente é baixo (≈ 5 mL/dL) e o miocárdio pode receber pouco O_2 adicional pelo aumento na extração de O_2 do sangue coronário. Portanto, os aumentos na demanda de O_2 pelo coração devem ser atendidos principalmente por um aumento no fluxo sanguíneo coronário ([Cap. 17](#)). Nos experimentos nas quais o batimento cardíaco é interrompido, mas a perfusão coronária é mantida, o consumo de O_2 cai para 2 mL/min/100g ou menos, o que ainda é seis a sete vezes maior que o consumo de O_2 do músculo esquelético em repouso.

O trabalho cardíaco tem componentes externos e internos. O trabalho do ventrículo esquerdo por batimento (trabalho de bombeamento) é aproximadamente igual ao produto do volume de ejeção e a pressão aórtica média contra a qual o sangue

é ejetado por esse ventrículo. O trabalho cardíaco externo (W_e) pode ser definido como:

$$W_e = \int_{t_1}^{t_2} P dV + \partial v^2 / 2 \quad \text{Equação 16.6}$$

ou seja: cada pequeno incremento no volume bombeado (dV) é multiplicado pela pressão associada (P) e os produtos (PdV) são integrados ao longo do intervalo de tempo de interesse ($t_2 - t_1$) para calcular o trabalho total. Além disso, existe o trabalho cinético devido à velocidade (v) do fluxo sanguíneo e à densidade (ρ) do sangue. A pressão média durante a expulsão é usada para simplificar isso para

$$W_e = PV + \partial v^2 / 2 \quad \text{Equação 16.7}$$

No débito cardíaco de repouso, o componente de energia cinética é insignificante. Entretanto, com um débito cardíaco alto, como em um exercício extenuante, esse componente de energia cinética pode responder por até 50% do trabalho cardíaco total.

O trabalho interno (W_i) do coração pode ser descrito como

$$W_i = \alpha \int T dt \quad \text{Equação 16.8}$$

onde α é a constante de proporcionalidade que converte $T dt$ em unidades de trabalho, T é a tensão da parede e dt é o tempo. Clinicamente, o V_{O_2} e a potência ventricular esquerda são difíceis de medir; entretanto, ambos estão intimamente relacionados com o índice de pressão sistólica-tempo, a integral da pressão ventricular esquerda e o tempo durante a sístole. Tais medidas são importantes porque o trabalho interno é um grande determinante da necessidade de O_2 do miocárdio. Uma abordagem alternativa para avaliar o trabalho cardíaco e sua relação com o consumo de O_2 foi desenvolvida na qual curvas P-V (Fig. 16.44) são examinadas em condições com pré-carga e pós-carga variadas; a contratilidade é mantida constante.

Dividir a pressão aórtica e duplicando o débito cardíaco simultaneamente, ou vice-versa, resulta no mesmo valor de trabalho cardíaco. Entretanto, as exigências de O_2 são maiores para qualquer quantidade dada de trabalho cardíaco quando uma proporção maior do trabalho é devida à pressão, e não ao volume. Um aumento no débito cardíaco a uma pressão aórtica constante (trabalho de volume) é atingido com somente um pequeno aumento no consumo de O_2 pelo ventrículo esquerdo, enquanto o aumento na pressão arterial a um débito cardíaco constante (trabalho de pressão) é acompanhado por um aumento significativo no consumo de O_2 pelo miocárdio. Portanto, o consumo de O_2 pelo miocárdio não se correlaciona necessariamente com o trabalho cardíaco total. A magnitude e a duração da pressão ventricular esquerda de fato correlacionam-se com o consumo de O_2 ventricular esquerdo. O trabalho do ventrículo direito é sete vezes menor que aquele do ventrículo esquerdo porque a resistência vascular pulmonar é muito menor que a resistência vascular sistêmica.

Eficiência Cardíaca

A eficiência do coração pode ser calculada como a relação entre o trabalho realizado e o total de energia consumida. Se o consumo médio de O_2 é assumido como sendo 9 mL/min/100 g para os dois ventrículos, um coração de 300 g consumirá 27 mL de O_2 por minuto. Esse valor equivale a 130 calorias quando o quociente respiratório for de 0,82. Juntos, os dois ventrículos executam aproximadamente 8 kg-m de trabalho por minuto, o que equivale a 18,7 calorias. Portanto, a eficiência bruta do coração é de aproximadamente 14%:

$$18,7 / 130 \times 100 \cong 14\% \quad \text{Equação 16.9}$$



Na clínica

A maior demanda de energia do trabalho de pressão que do trabalho de volume é clinicamente importante, especialmente na estenose aórtica. Nessa condição, o consumo de O_2 do ventrículo esquerdo está aumentado, principalmente devido à alta pressão intraventricular desenvolvida durante a sístole. Entretanto, a pressão de perfusão coronariana (e assim o suprimento de O_2) está normal ou reduzida por causa da queda da pressão pelo estreito orifício da válvula aórtica danificada.

A eficiência mecânica real do coração é um pouco maior (18%) que o valor calculado e é determinada por meio da subtração do consumo de O_2 do coração sem batimento (assistólico) ($\approx 2 \text{ mL/min/100 g}$) do consumo cardíaco total de O_2 no cálculo da eficiência. A eficiência do coração como uma bomba é relativamente baixa. Durante o exercício físico, a eficiência melhora porque a pressão arterial média não se altera significativamente, enquanto o débito e o trabalho cardíacos aumentam consideravelmente, sem aumento proporcional no consumo de O_2 pelo miocárdio. É interessante observar que a eficiência química do coração é, no entanto, bem alta, como indicado pela estimativa de 60% de eficiência em gerar ATP a partir da fosforilação oxidativa. A energia gasta pelo metabolismo cardíaco que não contribui para a propulsão do sangue para o corpo aparece na forma de calor. A energia do sangue fluindo também é dissipada como calor.

Adenosina Trifosfato Miocárdica e Sua Relação com a Função Mecânica

A energia química que sustenta o trabalho de contração do coração e seu relaxamento deriva da hidrólise de ATP (Fig. 16.46). O coração sadio tem um nível relativamente constante de ATP ($\approx 5 \text{ } \mu\text{mol/g}$ de peso úmido) apesar de uma taxa extremamente alta de hidrólise de ATP ($\approx 0,3 \text{ } \mu\text{mol/g}^{-1}/\text{s}^{-1}$). O conteúdo de ATP tecidual é baixo em relação à taxa de quebra e produção; o ciclo completo do conteúdo de ATP no miocárdio ocorre aproximadamente a cada 12 segundos no coração em repouso. A hidrólise de ATP (Fig. 16.46) fornece energia para o trabalho de contração (interação actina-miosina e encurtamento da célula), para o bombeamento de Ca^{++} de volta para o retículo sarcoplasmático ao final da sístole, e para a manutenção dos gradientes normais de íons (Na^+ baixo e K^+ elevado na célula). Cerca de dois terços do ATP hidrolisado pelo coração são usados para manter o trabalho de contração e o terço restante é usado para as bombas de íons e as funções “serviços de casa” como a síntese de proteínas e de ácidos nucleicos. A ATPase de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático é a principal bomba iônica consumidora de ATP. Esse processo ocorre durante o final da sístole, quando o Ca^{++} citosólico é sequestrado rapidamente para o interior do retículo sarcoplasmático para iniciar o relaxamento diastólico. No coração sadio, a taxa de hidrólise de ATP está perfeitamente combinada com a taxa de ressíntese de ATP. Não há mudança significativa na concentração de ATP ou de ADP mesmo com o início de exercícios pesados.

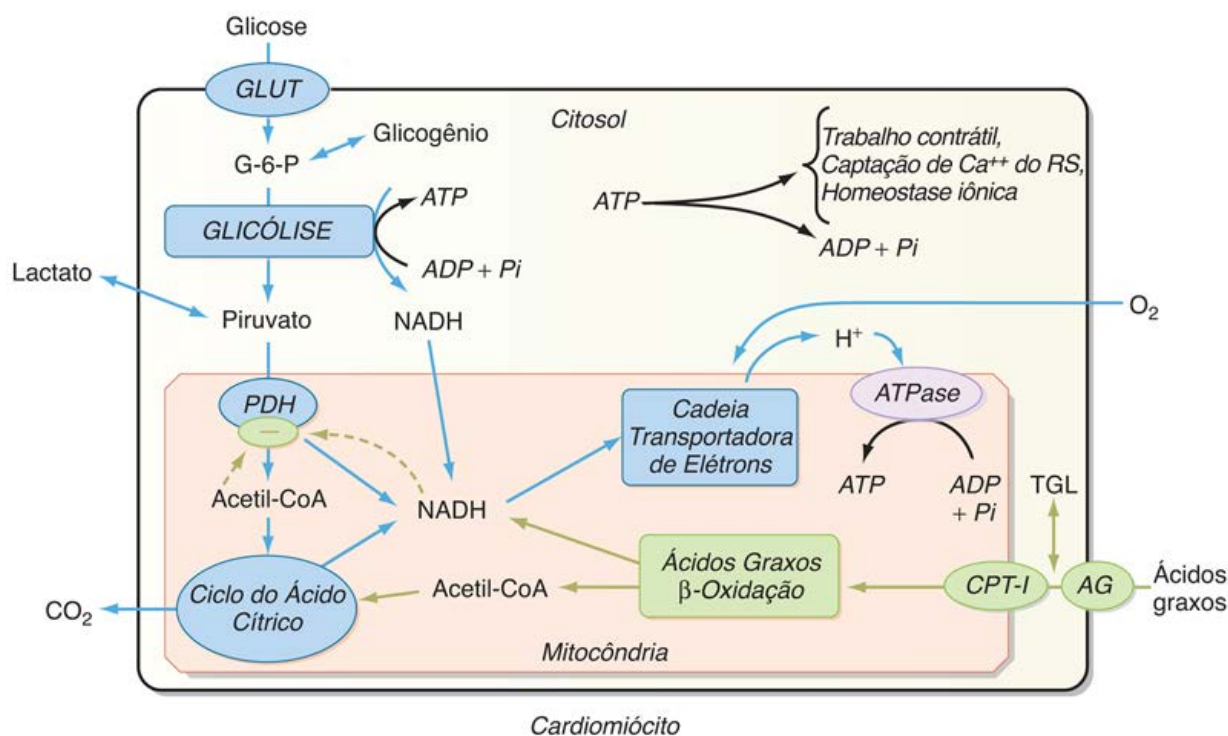


FIG. 16.46 Esquema Geral para Produção e Utilização de Adenosina Trifosfato (ATP) em um Miócito Cardíaco. São indicadas as vias para utilização de glicose, ácidos graxos (AG) e lactato, assim como as exigências de O_2 e H^+ pela cadeia transportadora de elétrons nas mitocôndrias. ADP, adenosina difosfato; CoA, coenzima A; CPT-I, carnitina palmitoiltransferase; G-6-P, glicose-6-fosfato; GLUT, transportador de glicose; NADH, nicotinamida adenosina desidrogenase; PDH, piruvato desidrogenase; PI, fosfato inorgânico; RS, retículo sarcoplasmático; TGL, triacilgliceróis.

A ressíntese da ATP ocorre principalmente por meio da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias ($> 98\%$) e, em menor intensidade, por meio da glicólise ($< 2\%$). A fosforilação oxidativa exige O_2 e H_2 . O O_2 é captado pelo miocárdio e consumido nas mitocôndrias para formar H_2O , e o H_2 vem do metabolismo das fontes de carbono (principalmente ácidos graxos, glicose e lactato) e da geração da forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH). A piruvato desidrogenase (PDH) regula a oxidação de glicose e do lactato. A atividade da PDH é inibida pela inibição do produto da acetil-coenzima A e NADH. A atividade da PDH é também inibida quando fosforilada pela PDH cinase e ativada quando desfosforilada pela PDH fosfatase. A ATP é formada a partir de ADP e fosfato inorgânico com o uso de H^+ . O importante é

que as taxas de formação e de quebra da ATP dependem de um suprimento adequado de O_2 para o miocárdio que resulte do fluxo sanguíneo miocárdico e da oxigenação do sangue arterial. Um aumento na hidrólise de ATP no miocárdio, como ocorre quando a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e a contratilidade aumentam (como durante o exercício), precisa de um aumento no suprimento de O_2 ao miocárdio, de modo que as mitocôndrias possam gerar ATP suficiente por meio da fosforilação oxidativa para atender a demanda de ATP. Por isso, a taxa de consumo de O_2 no miocárdio está intimamente ligada à taxa de trabalho (ou potência) do miocárdio.

Propriedades da Vasculatura

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Que propriedades físicas dos vasos sanguíneos e do sangue determinam a hemodinâmica e como elas são definidas pela lei de Poiseuille?
2. Qual a relação da complacência arterial com o volume sistólico e a pressão de pulso? Como a complacência arterial afeta a onda do pulso arterial e o trabalho cardíaco?
3. O que são as pressões média, sistólica, diastólica e de pulso, e como elas são medidas?
4. Que vasos constituem a microcirculação? De que maneira o fluxo sanguíneo pulsátil das grandes artérias é convertido em fluxo constante na microcirculação?
5. Quais os fatores hidrostáticos e osmóticos subjacentes à hipótese de Starling para a função capilar?
6. De que maneira os fatores intrínsecos e extrínsecos modulam a circulação periférica e como esses fatores afetam o fluxo sanguíneo em determinados órgãos?
7. De que maneira a hipótese miogênica explica a autorregulação do fluxo sanguíneo? Qual o efeito do metabolismo tecidual sobre a autorregulação?

A vasculatura consiste em um sistema fechado de tubos ou vasos que distribuem o sangue do coração para os tecidos e retorna o sangue dos tecidos para o coração. O sistema pode ser dividido em três componentes: o sistema arterial, que pega o sangue do coração e o distribui para os tecidos; o sistema venoso, que retorna o sangue dos tecidos para o coração; e a microcirculação, que separa os sistemas arterial e venoso e é o local onde ocorre a troca de nutrientes e produtos do metabolismo celular entre o sangue e os tecidos. Esses componentes da vasculatura são descritos neste capítulo, que contém algumas considerações também sobre as propriedades do fluxo sanguíneo para os leitos vasculares e os tecidos. Como uma introdução a esse material, é revisada a física do fluxo de sangue/fluidos através da vasculatura (p. ex., hemodinâmica).

Hemodinâmica

A física do fluxo de fluidos por tubos rígidos serve de base para o entendimento de como se dá o fluxo sanguíneo através dos vasos, embora os vasos sanguíneos não sejam túbulos rígidos (i. e., são distensíveis) e o sangue não seja um fluido homogêneo simples. O conhecimento desses princípios físicos constitui a base do entendimento das inter-relações entre a velocidade do fluxo sanguíneo, a pressão arterial e as dimensões dos diversos componentes da circulação sistêmica.

Velocidade da Corrente Sanguínea

Em se tratando do movimento de fluidos, a velocidade é a distância que uma partícula de fluido percorre em relação ao tempo, sendo expressa em unidades de distância por unidade de tempo (p. ex., centímetros por segundo). Por outro lado, o fluxo é a taxa de deslocamento de um determinado volume de fluido, que é expressa em unidades de volume por unidade

de tempo (p. ex., centímetros cúbicos por segundo). Em um tubo rígido, a velocidade (v) e o fluxo (Q) estão relacionados entre si pela área de secção transversal (A) do tubo:

$$v = Q/A \quad \text{Equação 17.1}$$

A [Figura 17.1](#) mostra as inter-relações entre velocidade, fluxo e área. Como a conservação de massa exige que o fluxo do fluido através de um tubo rígido seja constante, a velocidade do fluido varia inversamente em relação à área de secção transversal. Consequentemente, a velocidade do fluxo de fluido é mais alta no segmento do tubo em que a área de secção transversal é menor, e mais baixa, no segmento em que a área de secção transversal é maior.

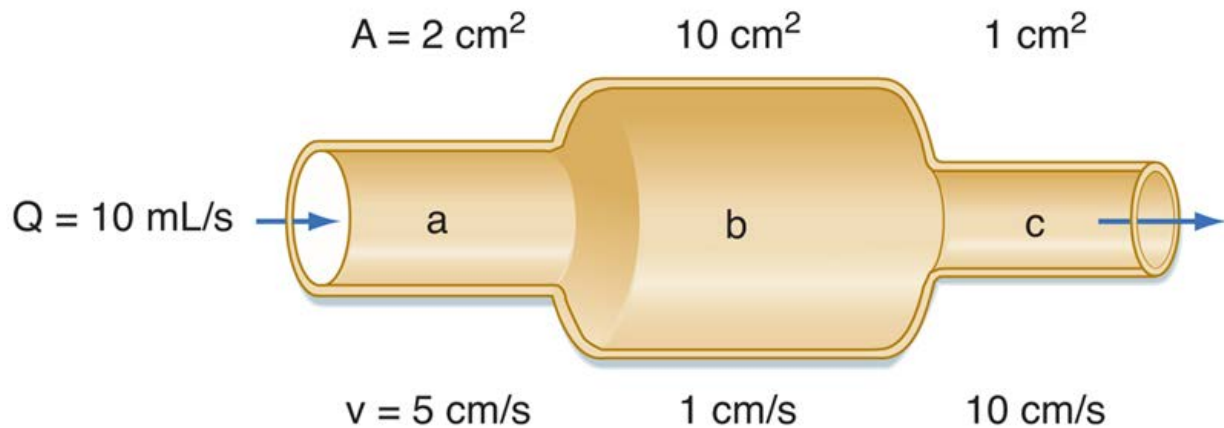


FIG. 17.1 À medida que o fluido atravessa um tubo cuja área de secção transversal (A) é variável, a velocidade linear (v) varia inversamente em relação à área de secção transversal. Q , fluxo.

Como mostra a [Figura 15.3](#), a velocidade diminui progressivamente à medida que o sangue atravessa o sistema arterial. Nos capilares, a velocidade cai a um valor mínimo. À medida que o sangue passa centralmente pelo sistema venoso em direção ao coração, a velocidade aumenta novamente de forma progressiva. As velocidades relativas nos diversos componentes do sistema circulatório estão relacionadas somente com as respectivas áreas de secção transversal.

Relação entre Velocidade e Pressão

A energia total em um sistema hidráulico consiste em três componentes: pressão, gravidade e velocidade. A velocidade do fluxo sanguíneo pode ter um efeito importante sobre a pressão no interior do tubo. Considere o efeito da velocidade sobre a pressão no interior de um tubo com áreas de secção transversal diferentes ([Fig. 17.2](#)). Nesse sistema, a energia total permanece constante. A pressão total no interior do tubo é igual à pressão lateral (estática) mais a pressão dinâmica. O componente gravitacional pode ser desprezado porque o tubo é horizontal. As pressões totais nos segmentos A, B e C são iguais, desde que a perda de energia em razão da viscosidade seja desprezível (i. e., esse fluido é um “fluido ideal”). O efeito da velocidade sobre o componente dinâmico (P_{din}) pode ser estimado da seguinte maneira:

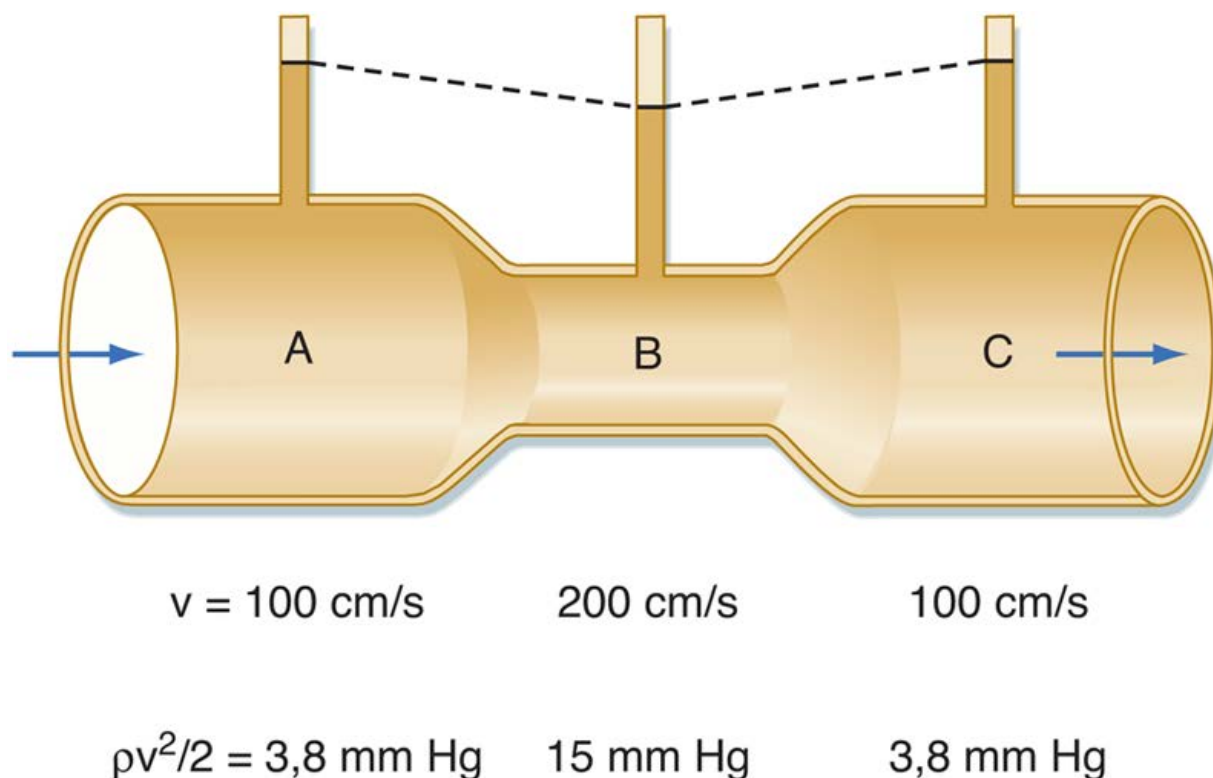


FIG. 17.2 No segmento estreito (B) de um tubo, a velocidade linear (v) e, portanto, o componente dinâmico da pressão ($\rho v^2/2$) são maiores do que os segmentos largos (A e C) do mesmo tubo. Se a energia total for praticamente constante em todo o tubo (i. e., se a perda de energia decorrente da viscosidade for desprezível), a pressão lateral no segmento estreito é menor do que a pressão lateral nos segmentos largos do tubo (veja as alturas das colunas de fluido acima dos compartimentos A, B e C, as quais refletem a pressão).

$$P_{\text{din}} = \rho v^2 / 2 \quad \text{Equação 17.2}$$

onde ρ é a densidade do fluido (gramas por centímetros cúbicos) e v é a velocidade (centímetros por segundo). Suponha que o fluido tenha densidade de 1 g/cm^3 . No segmento A da [Figura 17.2](#), a pressão lateral é de 100 mmHg ; note que 1 mmHg equivale a 1.330 dinas/cm^2 . De acordo com a equação 17.2, $P_{\text{din}} = 5.000 \text{ dinas/cm}^2$, ou $3,8 \text{ mmHg}$. No estreito segmento B do tubo, onde a velocidade é duas vezes maior, $P_{\text{din}} = 20.000 \text{ dinas/cm}^2$, ou 15 mmHg . Portanto, a pressão lateral no segmento B é 15 mmHg menor do que a pressão total, enquanto as pressões laterais nos segmentos A e C são apenas $3,8 \text{ mmHg}$ mais baixas. Na maior parte do sistema arterial, o componente dinâmico é uma fração desprezível da pressão total. Entretanto, em locais de constrição ou obstrução arterial, a alta velocidade de fluxo está associada a uma grande energia cinética, e o componente dinâmico da pressão pode, portanto, aumentar significativamente. Desse modo, a pressão seria reduzida, e a perfusão dos segmentos distais consequentemente diminuiria. Esse exemplo ajuda a explicar como ocorrem as alterações de pressão em um vaso estreitado por aterosclerose ou espasmo da parede do vaso sanguíneo; ou seja, nos segmentos estreitos de um tubo, o componente dinâmico aumenta significativamente porque a velocidade de fluxo está associada a uma grande energia cinética.

Relação entre Pressão e Fluxo

A lei básica que governa o fluxo de fluidos no interior de tubos cilíndricos foi formulada empiricamente pelo fisiologista francês Jean Léonard Marie Poiseuille na década de 1840. Ele primeiramente estava interessado nas determinantes físicas do fluxo sanguíneo, mas substituiu o sangue por líquidos mais simples em suas medições do fluxo por tubos capilares de vidro. O seu trabalho foi tão preciso e importante que as suas observações passaram a ser designadas como a lei de Poiseuille.

Lei de Poiseuille

A lei de Poiseuille aplica-se ao fluxo laminar constante (i. e., não pulsátil) de fluidos newtonianos através de tubos cilíndricos rígidos. Um fluido newtoniano é aquele cuja viscosidade permanece constante, e o fluxo laminar é o tipo de movimento em que o fluido se movimenta como uma série de camadas individuais, com cada camada deslocando-se a uma velocidade diferente daquela de suas camadas vizinhas ([Fig. 17.3A](#)). No caso do fluxo laminar através de um tubo, o fluido consiste em uma série de tubos concêntricos infinitesimalmente finos que deslizam uns sobre os outros e dos quais o tubo central é o que desenvolve maior velocidade. As velocidades das lâminas concêntricas diminuem parabolicamente em direção à parede do vaso. Apesar das diferenças no interior do sistema vascular (i. e., o fluxo é pulsátil, os vasos não são

cilindros rígidos e o sangue não é um fluido newtoniano), a lei de Poiseuille fornece informações valiosas sobre os determinantes do fluxo sanguíneo através do sistema vascular. Em determinadas situações incomuns, no entanto, o fluxo pode tornar-se turbulento (Fig. 17.3B), e não laminar. Em tais condições, há a presença de vértices (turbilhões), e a distribuição das velocidades de fluxo é caótica. Este capítulo contém uma descrição mais detalhada dessa condição.

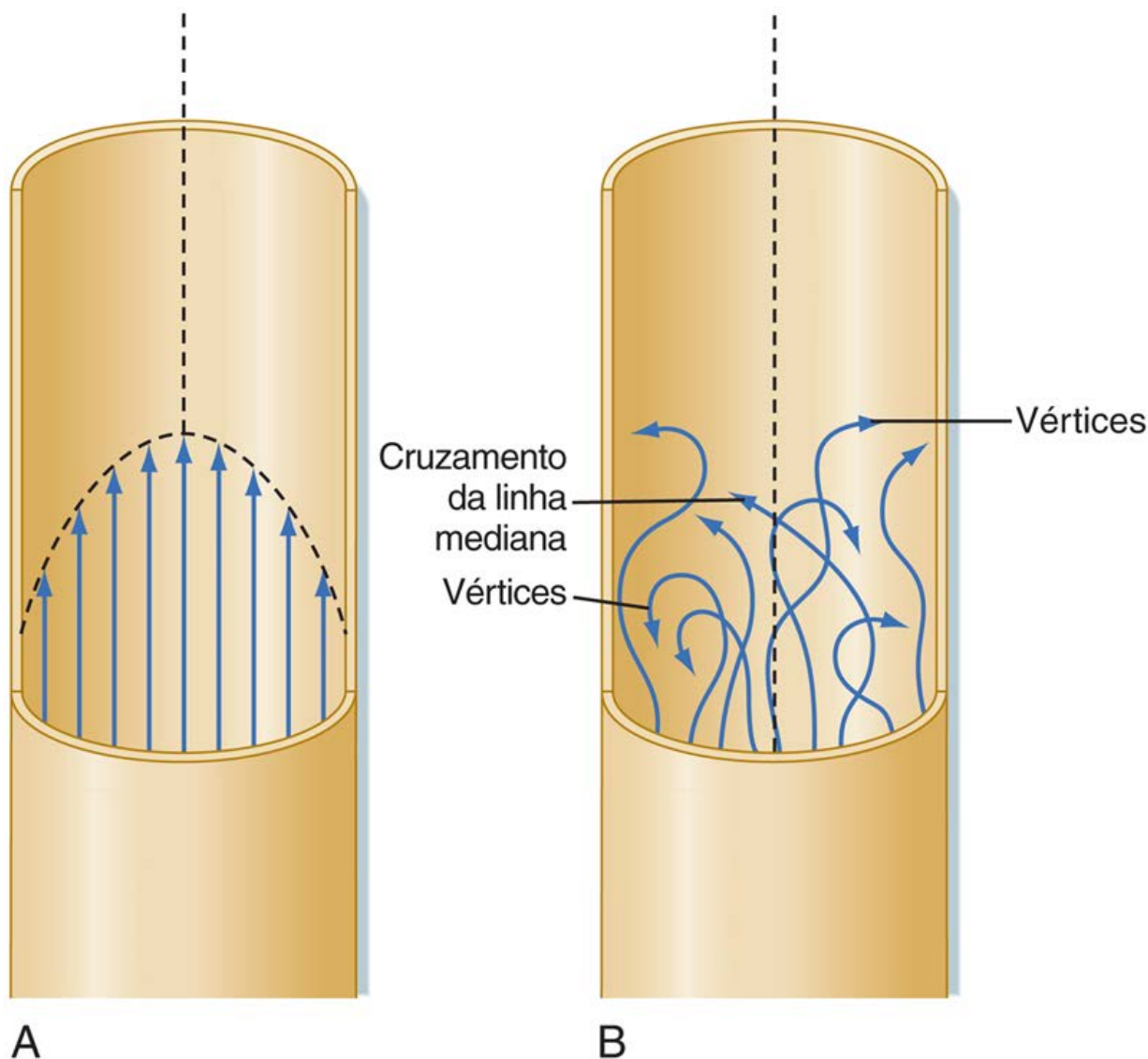


FIG. 17.3 Fluxos Laminar e Turbulento. A, Quando o fluxo é laminar, todos os elementos do fluido movimentam-se em linhas de corrente paralelas ao eixo do tubo; o fluido não se movimenta em sentido radial ou circunferencial. A camada de fluido que está em contato com a parede permanece imóvel; o fluido que se movimenta ao longo do eixo central do tubo desloca-se em velocidade máxima. B, No fluxo turbulento, os elementos do fluido movimentam-se irregularmente nos sentidos axial, radial e circunferencial. Em geral, há formação de vértices.

A lei de Poiseuille descreve o fluxo laminar dos fluidos através de tubos cilíndricos em termos de pressão, dimensões do tubo e viscosidade do fluido:

$$Q = \pi(P_i - P_o)r^4 / 8\eta l$$

Equação 17.3

onde

Q = fluxo

$P_i - P_o$ = gradiente de pressão da entrada (i) até a saída (o) do tubo

r = raio do tubo

η = viscosidade do fluido

l = comprimento do tubo

Como está claro pela equação, o fluxo através do tubo aumenta à medida que o gradiente de pressão aumenta, e diminui à medida que a viscosidade do fluido ou o comprimento do tubo aumenta. O raio do tubo é um fator fundamental para

determinar o fluxo porque ele é elevado à quarta potência.

Resistência ao Fluxo

Na teoria da eletricidade, a lei de Ohm determina que a resistência (R) equivale à relação entre a queda de voltagem (E) e o fluxo de corrente (I).

$$R = E/I \quad \text{Equação 17.4}$$

Da mesma forma, na mecânica dos fluidos, a resistência hidráulica (R) pode ser definida como a relação entre a queda de pressão ($P_i - P_o$) e o fluxo (Q):

$$R = (P_i - P_o)/Q \quad \text{Equação 17.5}$$

Para o fluxo laminar estável de um fluido newtoniano através de um tubo cilíndrico, os componentes físicos da resistência hidráulica podem ser estimados pela reformulação da lei de Poiseuille para fornecer a equação da resistência hidráulica:

$$R = (P_i - P_o)/Q = 8\eta l/\pi r^4 \quad \text{Equação 17.6}$$

Portanto, quando se aplica a lei de Poiseuille, a resistência ao fluxo depende somente das dimensões do tubo e das características do fluido.

O principal determinante da resistência ao fluxo sanguíneo através de qualquer vaso é o calibre do vaso porque a resistência varia inversamente em relação à quarta potência do raio do tubo. Na [Figura 17.4](#), a resistência ao fluxo através dos pequenos vasos sanguíneos é medida e a resistência por unidade de comprimento do vaso (R/l) é traçada em relação ao diâmetro do vaso. Como mostra a figura, a resistência é mais elevada nos capilares (diâmetro de 7 µm), e diminui à medida que o diâmetro dos vasos aumenta nos lados arterial e venoso dos capilares. Os valores de R/l são virtualmente inversamente proporcionais à quarta potência do diâmetro (ou raio) dos maiores vasos em ambos os lados dos capilares.

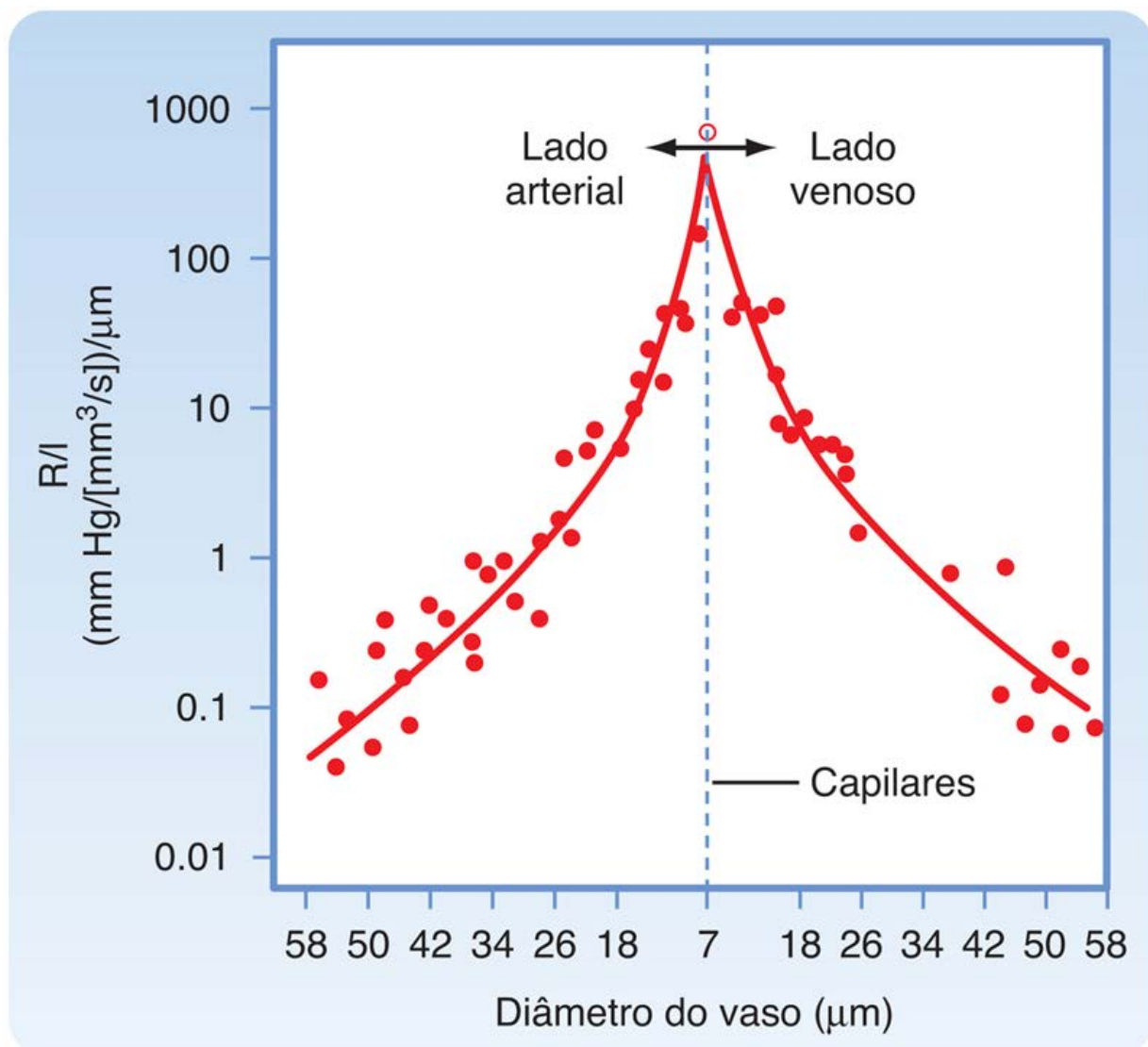


FIG. 17.4 Resistência por Unidade de Comprimento (R/l) dos Pequenos Vasos Sanguíneos Individuais. A linha tracejada vertical denota os capilares, que têm diâmetro de $7\ \mu\text{m}$. As resistências das arteríolas encontram-se plotadas à esquerda da linha tracejada vertical e as resistências das vênulas, à direita dessa linha. Para ambos os tipos de vasos, a resistência por unidade de comprimento é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro do vaso. (Redesenhado de Lipowsky HH, et al. *Circ Res.* 1978;43:738.)

Ocorrem alterações na resistência vascular quando o calibre dos vasos se altera. O fator mais importante que altera o calibre do vaso é a contração das células do músculo liso circular da parede dos vasos. Alterações na pressão interna também alteram o calibre dos vasos sanguíneos e, por conseguinte, a resistência ao fluxo sanguíneo através desses vasos. Os vasos sanguíneos são tubos elásticos. Consequentemente, quanto maior a pressão transmural (i. e., a diferença entre as pressões interna e externa) através da parede de um vaso, maior o calibre do vaso e menor a sua resistência hidráulica.

É evidente na [Figura 15.3](#) que a maior queda de pressão ocorre nas pequenas artérias e arteríolas. Entretanto, os capilares, que têm um diâmetro médio de aproximadamente $7\ \mu\text{m}$, oferecem a maior resistência ao fluxo sanguíneo. Todavia, de todas as diferentes variedades de vasos sanguíneos dispostos em série uns com os outros (como na [Fig. 15.3](#)), as arteríolas – não os capilares – oferecem a maior resistência.

Esse aparente paradoxo está relacionado com os números relativos de capilares em paralelo e arteríolas em paralelo: Existem muito mais capilares do que arteríolas na circulação sistêmica, e a resistência total através dos muitos capilares dispostos em paralelo é muito menor do que a resistência total através das arteríolas, estas existentes em menor número e também dispostas em paralelo. Além disso, as arteríolas são recobertas por uma espessa camada de fibras musculares lisas dispostas circularmente que podem variar o raio do lúmen. Mesmo pequenas alterações no raio afetam muito a resistência, como se pode ver pela equação da resistência hidráulica (Eq. 17.6), onde R varia inversamente em relação a r^4 .

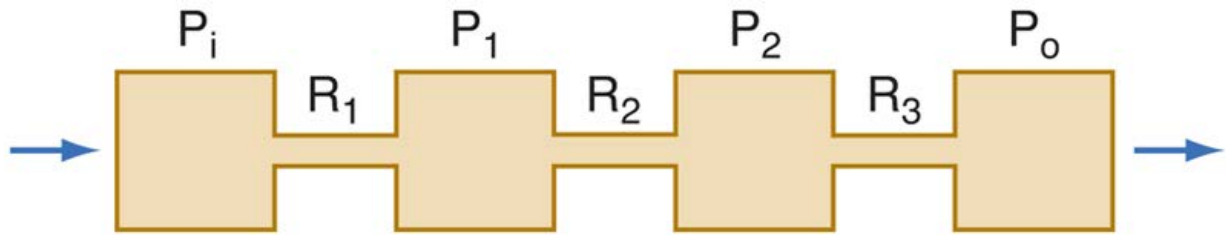
Resistências em Série e em Paralelo

No sistema cardiovascular, os diversos tipos de vasos relacionados ao longo do eixo horizontal na [Figura 15.3](#) encontram-se dispostos em série uns com os outros. Os membros individuais de cada categoria de vaso geralmente são dispostos paralelamente uns aos outros ([Fig. 15.1](#)). Portanto, os capilares são, na maioria dos casos, elementos paralelos em todo o corpo, exceto na vasculatura renal (na qual os capilares peritubulares são distribuídos em série com os capilares glomerulares) e a vasculatura esplâncnica (na qual os capilares intestinais e hepáticos estão alinhados em série uns com os

outros). A resistência hidráulica total dos componentes dispostos em série ou em paralelo pode ser dividida da mesma maneira que aqueles para combinações análogas de resistência elétrica.

Resistência dos Vasos em Série

No sistema descrito na [Figura 17.5](#), três resistências hidráulicas, R_1 , R_2 e R_3 , encontram-se dispostas em série. A queda de pressão em todo o sistema (i. e., a diferença entre a pressão de entrada [P_i] e a pressão de saída [P_o]) consiste na soma das quedas de pressão em cada uma das resistências individualmente (equação [a] da [Fig. 17.5](#)). No estado estável, o fluxo (Q) através de uma determinada secção transversal deve ser igual ao fluxo através de qualquer outra secção transversal. Quando cada componente da equação (a) é dividido por Q (equação [b] da [Fig. 17.5](#)), é evidente a partir da definição da resistência (Eq. 17.5) que, no caso das resistências em série, a resistência total (R_t) de todo o sistema é igual à soma das resistências individuais; ou seja,



$$(a) P_i - P_o = (P_i - P_1) + (P_1 - P_2) + (P_2 - P_o)$$

$$(b) \frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{(P_i - P_1)}{Q} + \frac{(P_1 - P_2)}{Q} + \frac{(P_2 - P_o)}{Q}$$

$$(c) R_t = R_1 + R_2 + R_3$$

FIG. 17.5 Para resistências (R_1 , R_2 e R_3) dispostas em série, a resistência total (R_t) é igual à soma das resistências individuais. P , pressão; Q , fluxo.

$$R_t = R_1 + R_2 + R_3$$

Equação 17.7

Resistência dos Vasos em Paralelo

No caso das resistências em paralelo, como ilustra a [Figura 17.6](#), as pressões de entrada e de saída são as mesmas para todos os tubos. No estado estável, o fluxo total (Q_t) através do sistema é igual à soma dos fluxos através dos elementos paralelos individuais (equação [a] da [Fig. 17.5](#)). Como o gradiente de pressão ($P_i - P_o$) é idêntico para todos os elementos paralelos, cada termo da equação (a) pode ser dividido por aquele do gradiente de pressão para fornecer a equação (b). A partir da definição de resistência, é possível derivar a equação (c) da [Figura 17.5](#). De acordo com essa equação, para as resistências em paralelo, a recíproca da resistência total (R_t) é igual à soma das recíprocas das resistências individuais; ou seja,



$$(a) Q_t = Q_1 + Q_2 + Q_3$$

$$(b) \frac{Q_t}{P_i - P_o} = \frac{Q_1}{(P_i - P_o)} + \frac{Q_2}{(P_i - P_o)} + \frac{Q_3}{(P_i - P_o)}$$

$$(c) \frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

FIG. 17.6 Para resistências (R_1 , R_2 e R_3) dispostas em paralelo, a recíproca da resistência total (R_t) é igual à soma das recíprocas das resistências individuais. P, pressão; Q, fluxo.

$$1/R_t = (1/R_1) + (1/R_2) + (1/R_3) \quad \text{Equação 17.8}$$

Em poucas ilustrações simples, algumas das propriedades fundamentais dos sistemas hidráulicos paralelos tornam-se aparentes. Por exemplo, se as resistências dos três elementos paralelos da [Figura 17.6](#) fossem todas iguais, então

$$R_1 = R_2 = R_3 \quad \text{Equação 17.9}$$

Portanto, pela Eq. 17.8,

$$1/R_t = 3/R_1 \quad \text{Equação 17.10}$$

Quando as recíprocas desses termos são igualadas,

$$R_t = R_1/3 \quad \text{Equação 17.11}$$

Portanto, a resistência total é menor do que as resistências individuais. Para qualquer disposição em paralelo, a resistência total deve ser menor do que a resistência de qualquer componente individual. Considere, por exemplo, um sistema em que um tubo de resistência muito elevada seja acrescentado em paralelo a um tubo de baixa resistência. A resistência total do sistema deve ser menor do que aquela do componente de baixa resistência isoladamente, uma vez que o componente de alta resistência permite uma via adicional, ou condutância, para o fluxo do fluido.

Considere a relação fisiológica entre a resistência periférica total (RPT) de todo o leito vascular sistêmico e a resistência de um de seus componentes, como a vasculatura renal, por exemplo. A RPT é a relação entre a diferença da pressão arteriovenosa (AV) (pressão arterial [P_a] – pressão venosa [P_v]) e o fluxo através de todo o leito vascular sistêmico (i. e., o débito cardíaco [Q_t]). Por exemplo, a resistência vascular renal (R_r) seria a relação entre a mesma diferença da pressão AV ($P_a - P_v$) e o fluxo sanguíneo renal (Q_r).

Em uma pessoa com uma P_a de 100 mmHg, uma P_v periférica de 0 mmHg e um débito cardíaco de 5.000 mL/min, a RPT é de 0,02 mmHg/mL/min, ou de 0,02 unidade de resistência periférica (URP). Normalmente, a taxa de fluxo sanguíneo através de um rim seria de aproximadamente 600 mL/min. A resistência renal, portanto, seria 100 mmHg ÷ 600 mL/min, ou 0,17 URP, que é 8,5 vezes maior do que a RPT. Em um órgão como o rim, cujo peso equivale a cerca de apenas 1% de todo o corpo, a resistência vascular é muito maior do que aquela de toda a circulação sistêmica. Portanto, não é surpreendente que a resistência ao fluxo seja maior para um órgão componente, como o rim, do que para toda a circulação sistêmica, que tem não apenas um rim, mas também muito mais vias alternativas para o sangue fluir.

Fluxos Laminar e Turbulento

No fluxo laminar (Fig. 17.3A), uma fina camada de fluido adere-se à parede do tubo e, por essa razão, é destituída de movimento. A camada de fluido central à lâmina externa deve cisalhar essa camada imóvel para que ela se movimente lentamente, mas com uma velocidade finita. Da mesma forma, a camada mais central seguinte move-se mais rapidamente ainda; o perfil da velocidade longitudinal é o de um paraboloide (Fig. 17.3A). Os elementos fluidos em uma determinada lâmina permanecem nessa lâmina à medida que o fluido movimenta-se longitudinalmente ao longo do tubo. A velocidade no centro da corrente é máxima e igual a duas vezes a velocidade média do fluxo em toda a seção transversal do tubo.

Podem ocorrer movimentos irregulares dos elementos fluidos no fluxo do fluido através de um tubo; esse fluxo é denominado turbulento. Nessa condição, os elementos fluidos não permanecem confinados a uma lâmina específica; ao contrário, ocorre uma mistura radial rápida (Fig. 17.3B). Quando o fluxo é turbulento, a pressão necessária para forçar um determinado fluxo de fluido através do mesmo tubo é maior do que quando o fluxo é laminar. No fluxo turbulento, a queda de pressão é aproximadamente proporcional ao quadrado da taxa de fluxo; enquanto no fluxo laminar, a queda de pressão é proporcional à primeira potência da taxa de fluxo. Portanto, para produzir um determinado fluxo, uma bomba como o coração precisa trabalhar consideravelmente mais se existir turbulência.

A existência de um fluxo turbulento ou laminar no interior de um tubo em determinadas condições pode ser prevista com base em um número adimensional chamado de número de Reynold (N_R). Esse número representa a proporção entre a inércia e as forças viscosas. Para o fluxo de um fluido por um tubo cilíndrico,

$$N_R = \rho Dv/\eta \quad \text{Equação 17.12}$$

onde ρ = densidade do fluido, D = diâmetro do tubo, v = velocidade média e η = viscosidade. Quando o N_R é 2.000 ou menor, o fluxo normalmente é laminar; quando o N_R é 3.000 ou maior, o fluxo é turbulento; e quando o N_R situa-se entre 2.000 e 3.000, o fluxo é transicional, ou seja, entre laminar e turbulento. A Equação 17.12 indica que a alta densidade dos fluidos, o diâmetro pequeno dos tubos, as elevadas velocidades de fluxo e a baixa viscosidade dos fluidos predispoem à turbulência. Além desses fatores, as variações abruptas nas dimensões do tubo ou as irregularidades nas suas paredes podem produzir turbulência.

Tensão de Cisalhamento na Parede do Vaso

À medida que flui pelo vaso, o sangue exerce uma força paralela sobre a parede do vaso. Essa força é denominada tensão de cisalhamento (τ). A tensão de cisalhamento é diretamente proporcional à taxa de fluxo e à viscosidade do fluido:

$$\tau = 4\eta Q/\pi r^3 \quad \text{Equação 17.13}$$



Na clínica

A turbulência normalmente é acompanhada por vibrações audíveis. É possível detectar o fluxo turbulento no interior do sistema cardiovascular por meio de um estetoscópio durante o exame físico. Quando a turbulência ocorre no coração, o som produzido é denominado murmúrio; quando ocorre em um vaso, o som é denominado ruído. Na anemia grave, geralmente são detectados murmúrios cardíacos funcionais (murmúrios não causados por anomalias estruturais). As bases físicas desses murmúrios são (1) a viscosidade reduzida do sangue na anemia e (2) as altas velocidades de fluxo associadas ao alto débito cardíaco que normalmente acontece em pacientes anêmicos. A probabilidade de formação de coágulos de sangue ou trombos no fluxo turbulento é maior do que no fluxo laminar. Um problema do uso de válvulas artificiais no tratamento cirúrgico da doença cardíaca valvar é que a ocorrência de trombos pode estar associada à válvula protética. Os trombos podem deslocar-se e obstruir um vaso sanguíneo crucial. É importante que tais válvulas sejam projetadas para desviar a turbulência e que a administração de anticoagulantes faça parte do tratamento.



Na clínica

Em determinados tipos de doença arterial, particularmente na hipertensão, as camadas subendoteliais dos vasos tendem a degenerar-se localmente, e pequenas regiões do endotélio podem perder a sua sustentação normal. A resistência viscosa sobre a parede arterial pode provocar uma ruptura entre uma região normalmente sustentada e uma região não sustentada do revestimento endotelial. O sangue pode escorrer do lúmen do vaso pela fissura existente no revestimento e ser dissecado entre as diversas camadas da artéria. Esse tipo de lesão se chama aneurisma dissecante, uma condição que ocorre com muita frequência nas porções proximais da aorta e é extremamente grave. Uma das razões para a sua predileção por esse local é a alta velocidade do fluxo sanguíneo associada a altas taxas de cisalhamento na parede endotelial. A tensão de cisalhamento na parede do vaso influencia também muitas outras funções vasculares, como a permeabilidade das paredes do vaso por grandes moléculas, a atividade bioquímica das células endoteliais, a integridade dos elementos formados no sangue e a coagulação sanguínea. O aumento da tensão de cisalhamento na parede endotelial é também um efetivo estímulo para a liberação de óxido nítrico (NO) das células do endotélio vascular; o NO é um potente vasodilatador (veja a seção “Microcirculação e Sistema Linfático”).

Propriedades Reológicas do Sangue

A viscosidade de um determinado fluido newtoniano a uma temperatura específica permanece constante em uma ampla faixa de fluxos e dimensões de tubos. Entretanto, para um fluido não newtoniano como o sangue, a viscosidade pode variar consideravelmente em função dos fluxos e das dimensões dos tubos. Portanto, o termo viscosidade não tem um significado exclusivo para o sangue. O termo viscosidade aparente é frequentemente utilizado para designar o valor derivado da viscosidade sanguínea obtido em condições particulares de medição.

Do ponto de vista reológico, o sangue é uma suspensão de elementos formados, principalmente eritrócitos, em um líquido relativamente homogêneo, o plasma sanguíneo. Como o sangue é uma suspensão, sua viscosidade aparente varia em função do hematócrito (relação entre o volume de células vermelhas e o volume total de sangue). A viscosidade do plasma é de 1,2 a 1,3 vez a da água. A curva superior da [Figura 17.7](#) mostra que a viscosidade aparente do sangue com um valor de hematócrito normal de 45% é 2,4 vezes a do plasma.* Na anemia grave, a viscosidade do sangue é baixa. À medida que o hematócrito aumenta, a inclinação da curva aumenta progressivamente; ela é especialmente íngreme na faixa superior das concentrações de eritrócitos ([Fig. 17.7](#)).

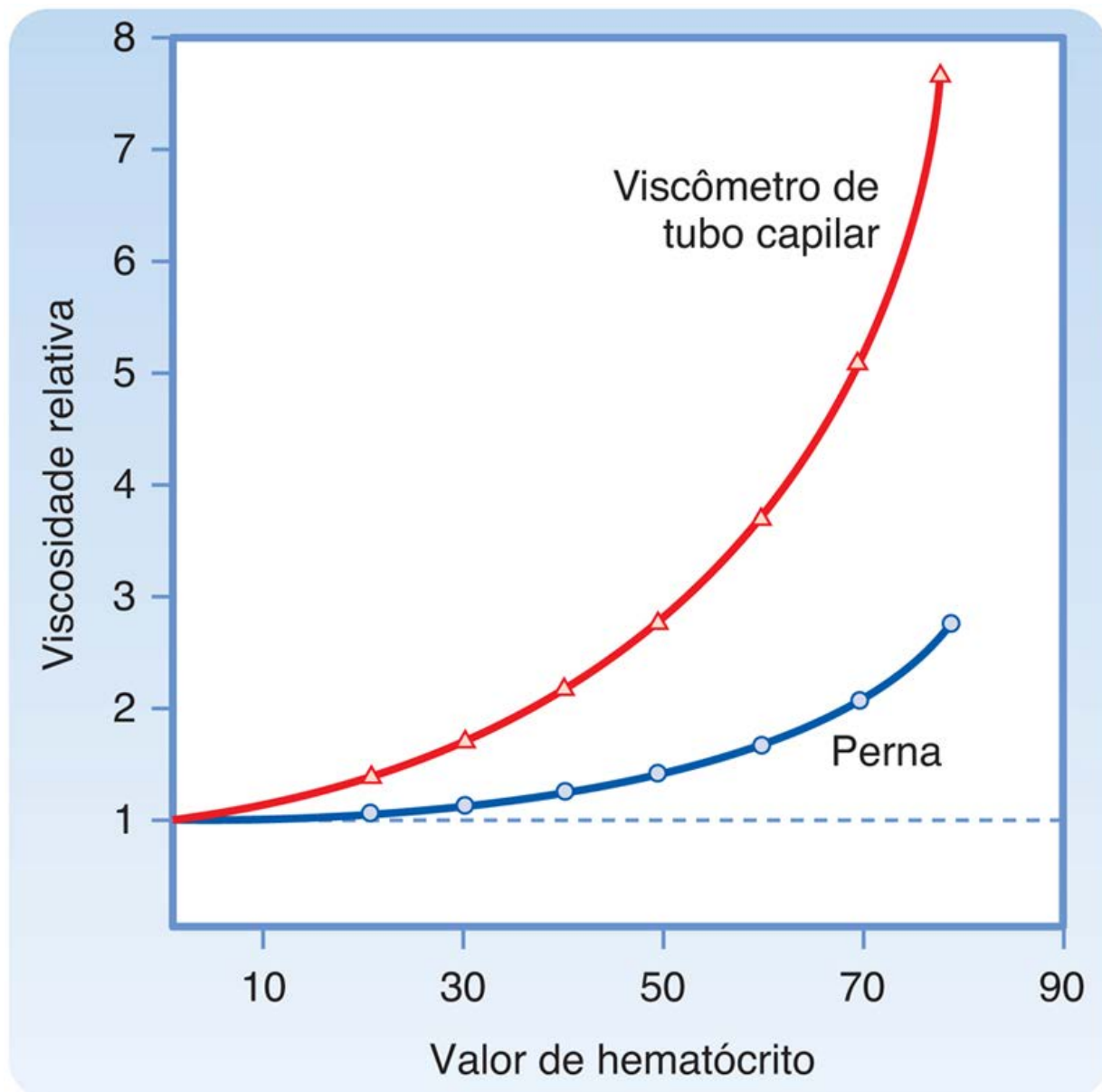


FIG. 17.7 A viscosidade relativa de todo o sangue aumenta em uma taxa progressivamente maior à medida que o valor de hematócrito aumenta. Para um determinado valor de hematócrito, a viscosidade aparente do sangue é menor quando medida em um viscosímetro biológico (como um vaso sanguíneo da perna) do que em um viscosímetro de tubo capilar convencional (Redesenhado de Levy MN, Share L. *Circ Res.* 1953;1:247.)

Para um determinado valor de hematócrito, a viscosidade aparente do sangue depende das dimensões do tubo utilizado para estimar a viscosidade. A [Figura 17.8](#) demonstra que a viscosidade aparente do sangue diminui progressivamente à medida que o diâmetro do tubo cai a menos de 0,3 mm. Os diâmetros dos vasos sanguíneos de maior resistência, as arteríolas, são consideravelmente menores do que esse valor crítico. Esse fenômeno, portanto, reduz a resistência ao fluxo nos vasos sanguíneos que oferecem maior resistência. A influência do diâmetro do tubo sobre a viscosidade aparente é explicada em parte pela mudança efetiva na composição sanguínea à medida que o sangue flui pelos pequenos tubos. A composição do sangue muda porque as células vermelhas tendem a se acumular na corrente axial mais rápida, enquanto o plasma tende a fluir nas camadas marginais mais lentas. Como as porções axiais da corrente sanguínea contêm uma maior proporção de células vermelhas e essa porção axial desloca-se em uma velocidade maior, as células vermelhas tendem a atravessar o tubo em menos tempo que o plasma. Além disso, o hematócrito do sangue contido nos pequenos vasos sanguíneos é mais baixo do que aquele do sangue contido nas grandes artérias ou veias.

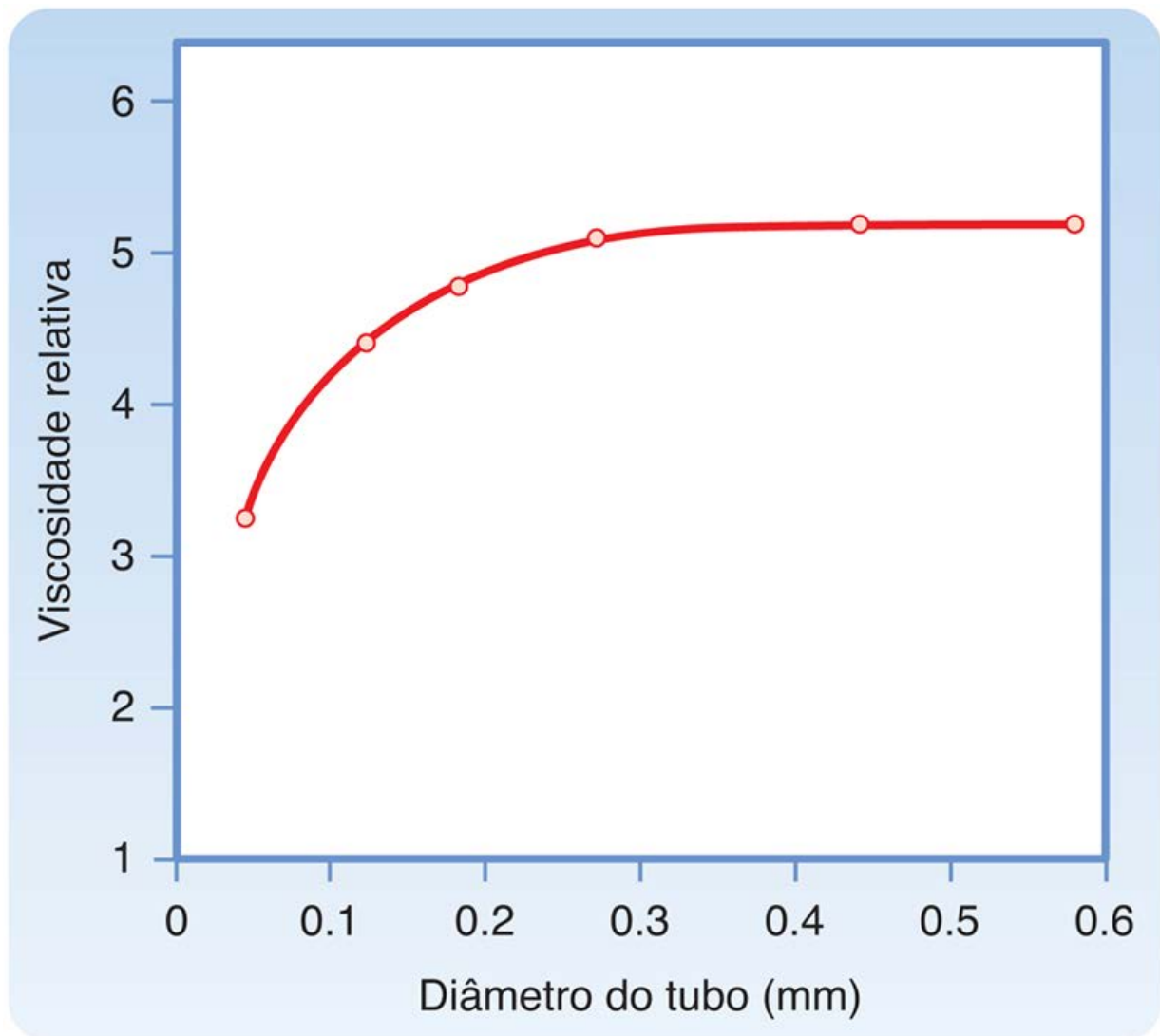


FIG. 17.8 A viscosidade relativa do sangue em relação à da água aumenta em função do diâmetro do tubo até um diâmetro de aproximadamente 0,3 mm. (Redesenhado de Fåhræus R, Lindqvist T. Am J Physiol. 1931;96:562.)

As forças físicas responsáveis pelo deslocamento de eritrócitos em direção à corrente axial e seu distanciamento das paredes dos vasos quando o sangue está fluindo em taxas normais de fluxo não são totalmente conhecidas. Um dos fatores é a grande flexibilidade das células vermelhas. Em baixas taxas de fluxo, como aquelas da microcirculação, as partículas rígidas não migram em direção ao eixo central do tubo, enquanto as partículas flexíveis, sim. A concentração de partículas flexíveis próximas ao eixo central do tubo é maior com o aumento da taxa de cisalhamento.

A viscosidade aparente do sangue diminui à medida que a taxa de cisalhamento aumenta (Fig. 17.9), um fenômeno denominado atenuação de cisalhamento. Quanto maior o fluxo, maior a taxa de cisalhamento de uma lâmina de fluido contra uma lâmina adjacente. A maior tendência de os eritrócitos acumularem-se na lâmina axial em taxas de fluxo mais altas é em parte responsável por esse comportamento não newtoniano. Entretanto, um fator mais importante é que, em taxas de fluxo muito baixas, as células suspensas tendem a formar agregados; tal agregação aumenta a viscosidade do sangue. À medida que o fluxo aumenta, essa agregação diminui, assim como a viscosidade aparente do sangue (Fig. 17.9).

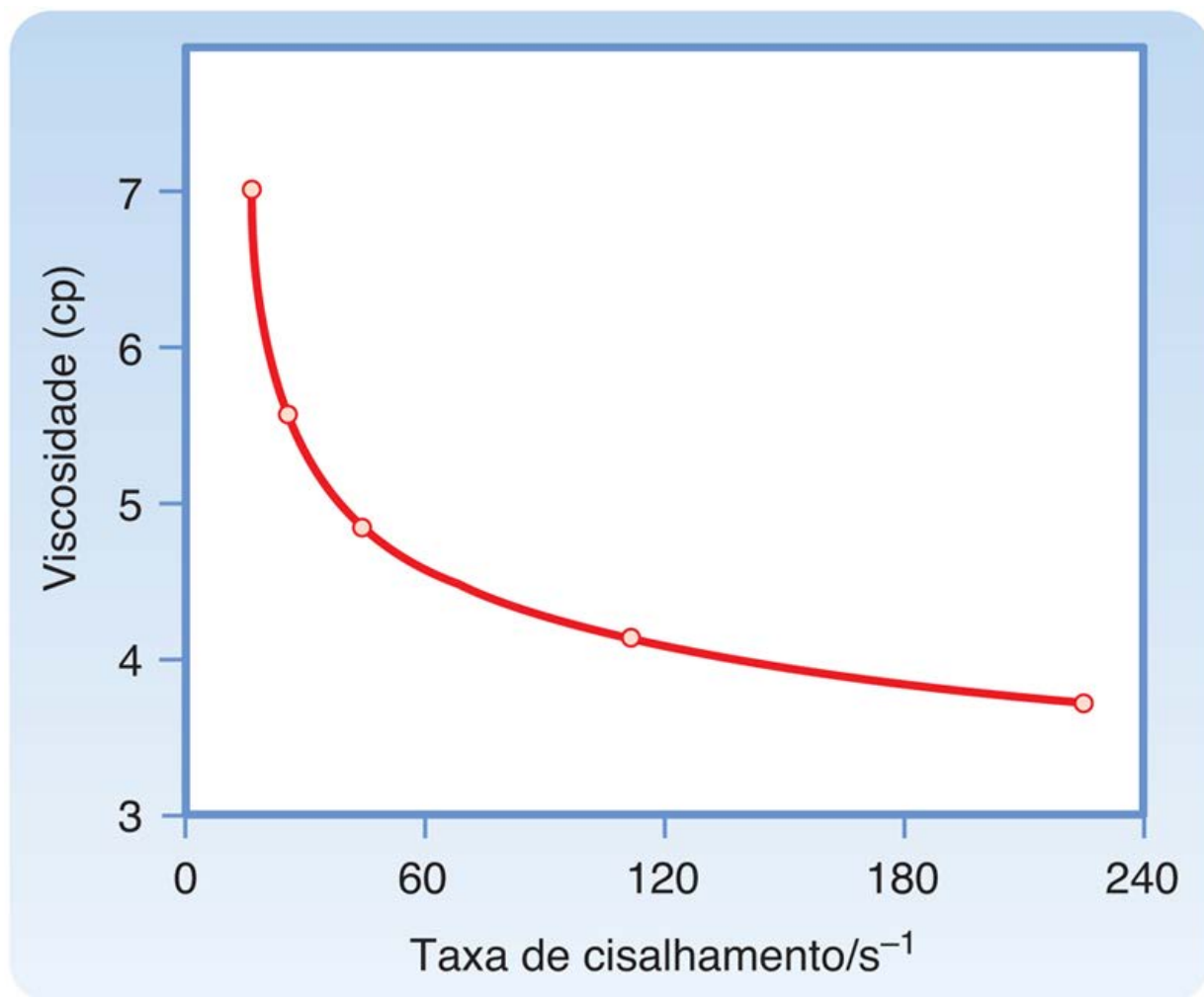


FIG. 17.9 Redução da viscosidade do sangue (cp, centipoise) em crescentes taxas de cisalhamento (s^{-1}). A taxa de cisalhamento é a velocidade de uma camada de fluido em relação àquela das camadas adjacentes e está diretamente relacionada com a taxa de fluxo. (Redesenhado de Amin TM, Sirs JA. Q J Exp Physiol. 1985;70:37.)

A tendência de agregação de eritrócitos em taxas baixas de fluxo depende da concentração plasmática de moléculas proteicas maiores, especialmente de fibrinogênio. Por esta razão, as alterações na viscosidade do sangue com a taxa de fluxo são muito mais pronunciadas quando a concentração de fibrinogênio é alta. Além disso, em taxas baixas de fluxo, os leucócitos tendem a aderir às células endoteliais dos microvasos e, desse modo, aumentar a viscosidade aparente do sangue.

A deformabilidade dos eritrócitos é também um fator na atenuação do cisalhamento, especialmente quando o hematócrito é alto. O diâmetro médio das células vermelhas humanas é de aproximadamente $7\ \mu m$, mas essas células são capazes de passar por orifícios com um diâmetro de apenas $3\ \mu m$. À medida que o sangue com eritrócitos densamente aglomerados flui em taxas progressivamente mais altas, estes eritrócitos tornam-se cada vez mais deformados. Essa deformação diminui a viscosidade aparente do sangue. A flexibilidade dos eritrócitos humanos aumenta à medida que a concentração de fibrinogênio no plasma aumenta (Fig. 17.10). Se as células vermelhas tornarem-se endurecidas, como na presença de determinados tipos de anemias esferocíticas, a atenuação do cisalhamento pode diminuir.

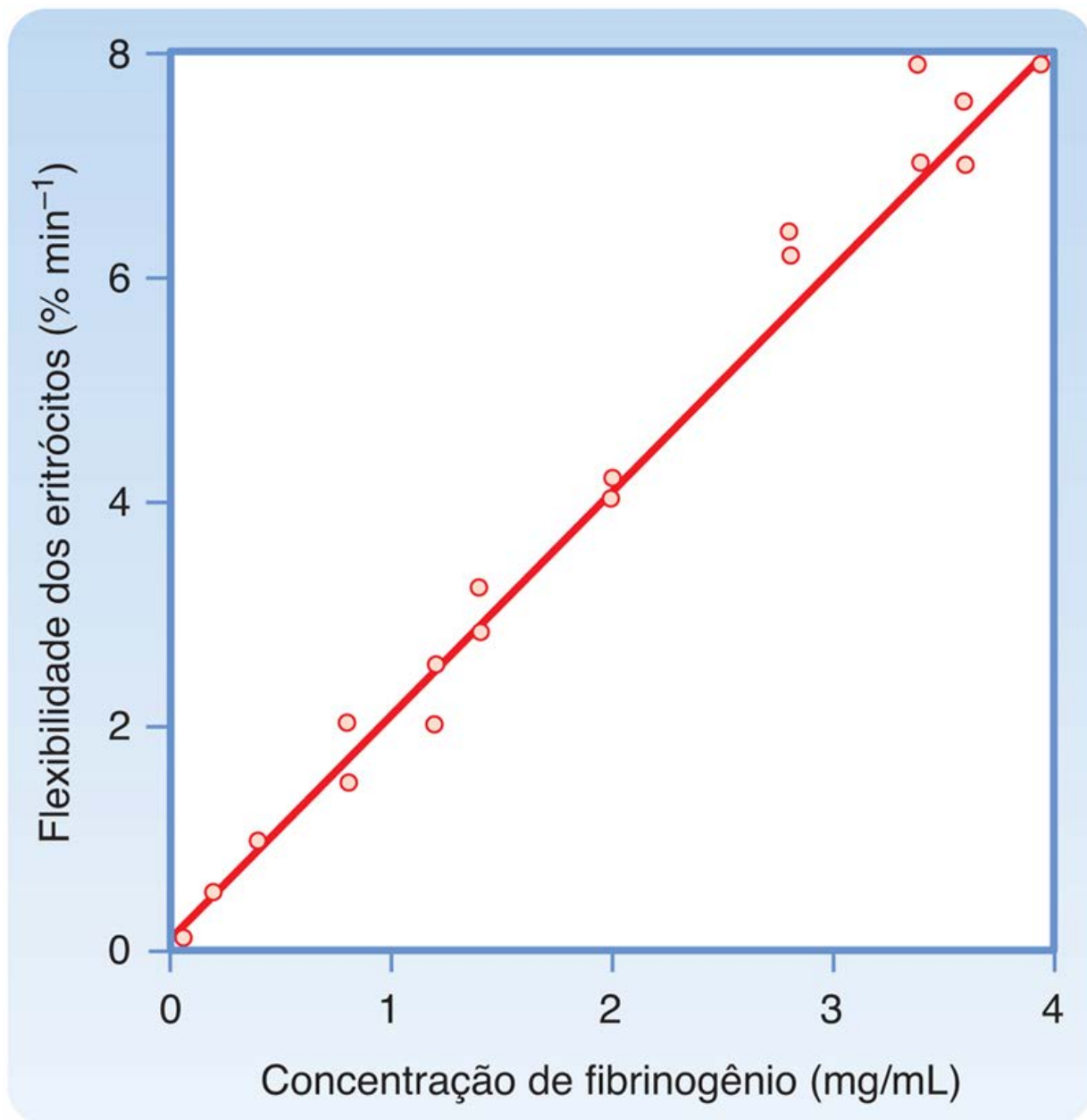


FIG. 17.10 Efeito da concentração plasmática de fibrinogênio sobre a flexibilidade dos eritrócitos humanos. (Redesenhado de Amin TM, Sirs JA. Q J Exp Physiol. 1985;70:37.)

O Sistema Arterial

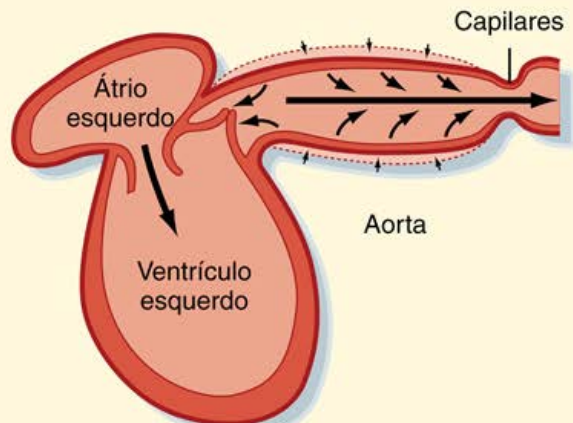
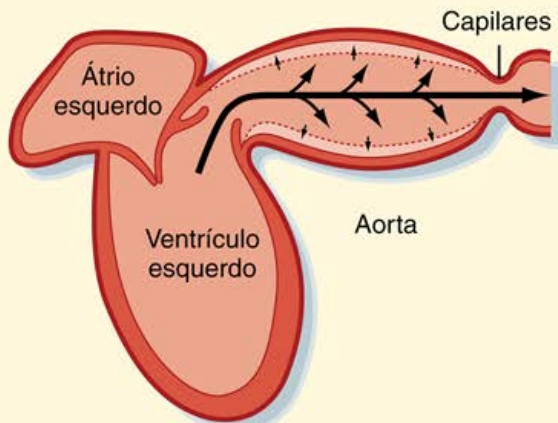
Elasticidade Arterial

Os sistemas arteriais sistêmico e pulmonar distribuem o sangue para os leitos capilares existentes em todo o corpo. As arteríolas são vasos de alta resistência desse sistema que regulam a distribuição do fluxo para os diversos leitos capilares. A aorta, a artéria pulmonar e seus grandes ramos contêm grande quantidade de elastina em suas paredes, o que torna esses vasos altamente distensíveis (i. e., complacentes). Essa distensibilidade serve para amortecer a consequente natureza pulsátil do fluxo sanguíneo que resulta do bombeamento intermitente de sangue pelo coração. Quando o sangue é ejetado dos ventrículos durante a sístole, esses vasos distendem-se e, durante a diástole, retraem-se e impulsionam o sangue para a frente (Fig. 17.11). Assim, o débito cardíaco intermitente é convertido em fluxo contínuo pelos capilares.

COMPLACENTE

Sístole O sangue arterial flui pelos capilares durante toda a sístole.

Diástole O sangue arterial continua a fluir pelos capilares durante a diástole.



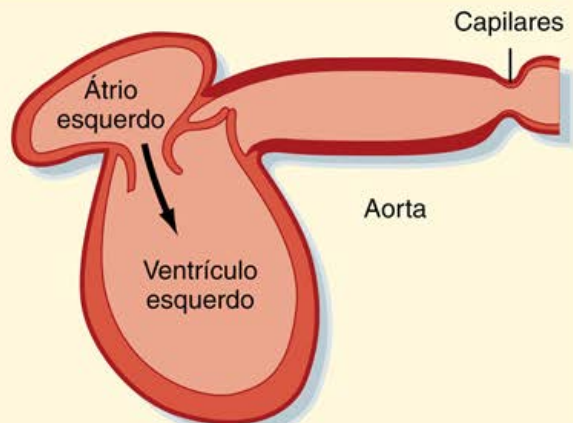
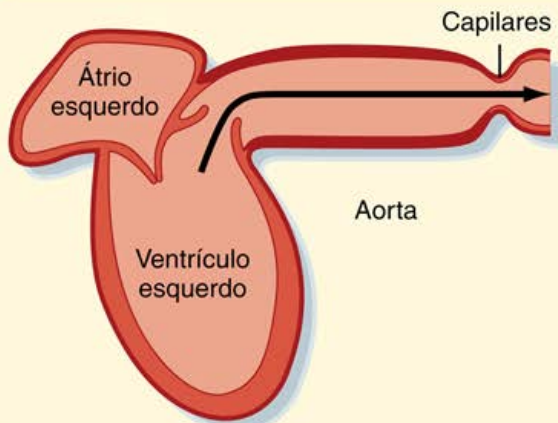
A Quando as artérias estão normalmente complacentes, uma fração substancial do volume sistólico é armazenada nas artérias durante a sístole ventricular. As paredes arteriais são distendidas.

B Durante a diástole ventricular, as artérias anteriormente distendidas retraem-se. O volume de sangue deslocado pela retração produz um fluxo capilar contínuo durante toda a diástole.

ARTÉRIAS RÍGIDAS

Sístole Um volume de sangue igual a todo o volume sistólico deve fluir pelos capilares durante a sístole.

Diástole O fluxo através dos capilares cessa durante a diástole.



C Quando as artérias estão rígidas, praticamente nada do volume sistólico pode ser armazenado nas artérias.

D Artérias rígidas não conseguem retrair-se de forma significativa durante a diástole.

FIG. 17.11 Quando as artérias estão normalmente complacentes (A e B), o sangue flui pelos capilares durante todo o ciclo cardíaco. Quando as artérias estão rígidas, o sangue flui pelos capilares durante a sístole (C), mas o fluxo cessa durante a diástole (D).

A natureza elástica das grandes artérias também reduz o trabalho do coração. Se essas artérias fossem rígidas e não complacentes, a pressão aumentaria drasticamente durante a sístole. Essa pressão mais elevada exigiria que os ventrículos bombeariam contra uma grande carga (i. e., a pós-carga) e, assim, aumentariam o trabalho do coração. Em vez disso, quando o sangue é ejetado para o interior desses vasos, eles se distendem, e o consequente aumento da pressão sistólica, e portanto o trabalho do coração, é reduzido.



Na clínica

À medida que as pessoas envelhecem, o conteúdo de elastina das grandes artérias é reduzido e substituído por colágeno, o que reduz a complacência arterial (Fig. 17.12). Portanto, com o envelhecimento, a pressão sistólica aumenta, assim como a diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica, que é denominada pressão de pulso (descrita na próxima seção).

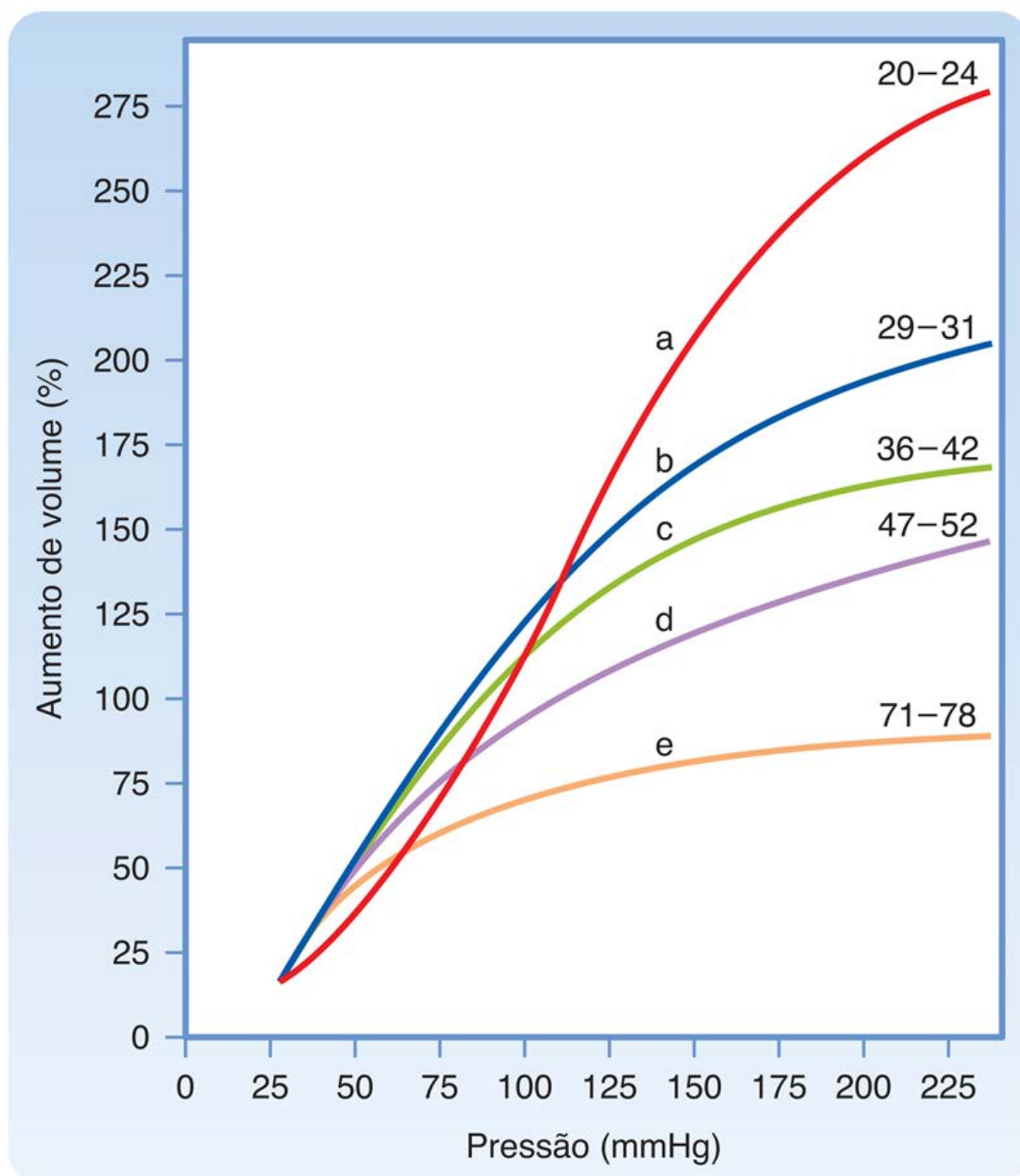


FIG. 17.12 Relações pressão-volume de aortas obtidas na autópsia de humanos de diferentes grupos etários (indicadas pelos números na extremidade direita de cada uma das curvas). Observe que a complacência ($\Delta V / \Delta P$) diminui com a idade. (Redesenhado de Hallock P, Benson IC. J Clin Invest. 1937;16:595.)

Determinantes da Pressão Arterial

A pressão arterial é rotineiramente medida nos pacientes e fornece uma estimativa útil de sua condição cardiovascular. A pressão arterial pode ser definida como pressão arterial média $\bar{P}_a$, que é a média da pressão ao longo do tempo, e como

pressão arterial sistólica (máxima) e diastólica (mínima) no ciclo cardíaco (Fig. 17.13). A diferença entre as pressões sistólica e diastólica é denominada pressão de pulso.

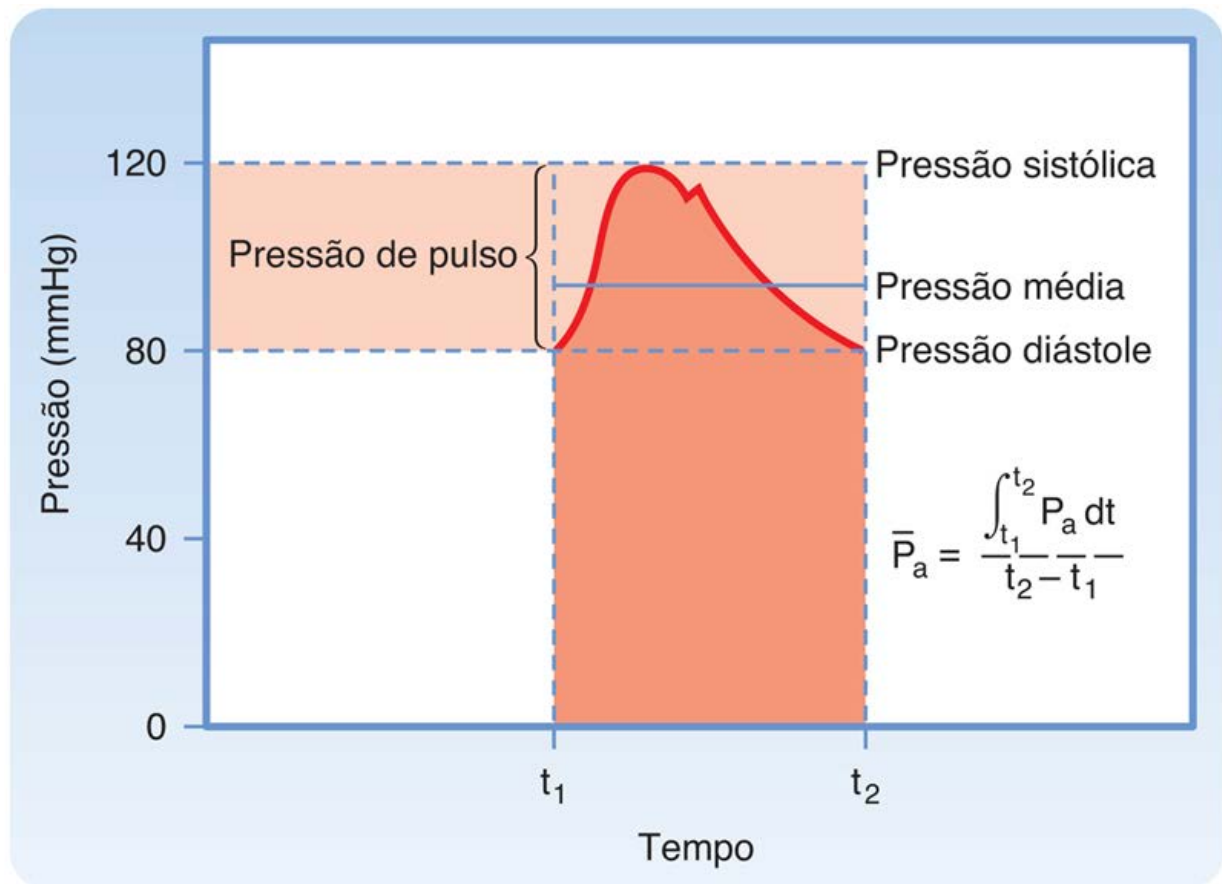


FIG. 17.13 Pressões Arterial Sistólica, Diastólica, de Pulso e Média. A pressão arterial média ($\bar{P}$) constitui a área localizada sob a curva de pressão arterial (vermelho escura) dividida pela duração do ciclo cardíaco ($t_2 - t_1$).

Os determinantes da pressão arterial são divididos arbitrariamente em fatores “físicos” e “fisiológicos”. Os dois fatores físicos, ou características mecânicas dos fluidos, são o volume do fluido (p. ex., volume sanguíneo) no sistema arterial e as características elásticas estáticas (complacência) do sistema. Os fatores fisiológicos são o débito cardíaco (igual à frequência cardíaca x volume sistólico) e a resistência periférica.

Pressão Arterial Média

Para estimar a pressão arterial média $\bar{P}_a$ a partir do traçado da pressão arterial, a área sob a curva da pressão é dividida pelo intervalo de tempo envolvido (Fig. 17.13). Alternativamente, a $\bar{P}_a$ pode ser aproximada a partir dos valores medidos da pressão sistólica (P_s) e da pressão diastólica (P_d) por intermédio da seguinte fórmula:

$$\bar{P}_a = P_d + (P_s - P_d)/3 \quad \text{Equação 17.14}$$

Considere que a $\bar{P}_a$ dependa de apenas dois fatores físicos: o volume médio de sangue no sistema arterial e a complacência arterial (Fig. 17.14). O volume arterial (V_a), por sua vez, depende da taxa de influxo (Q_c) nas artérias a partir do coração (débito cardíaco) e da taxa de efluxo (Q_r) das artérias através dos vasos de resistência (escoamento periférico). Essas relações são expressas matematicamente como

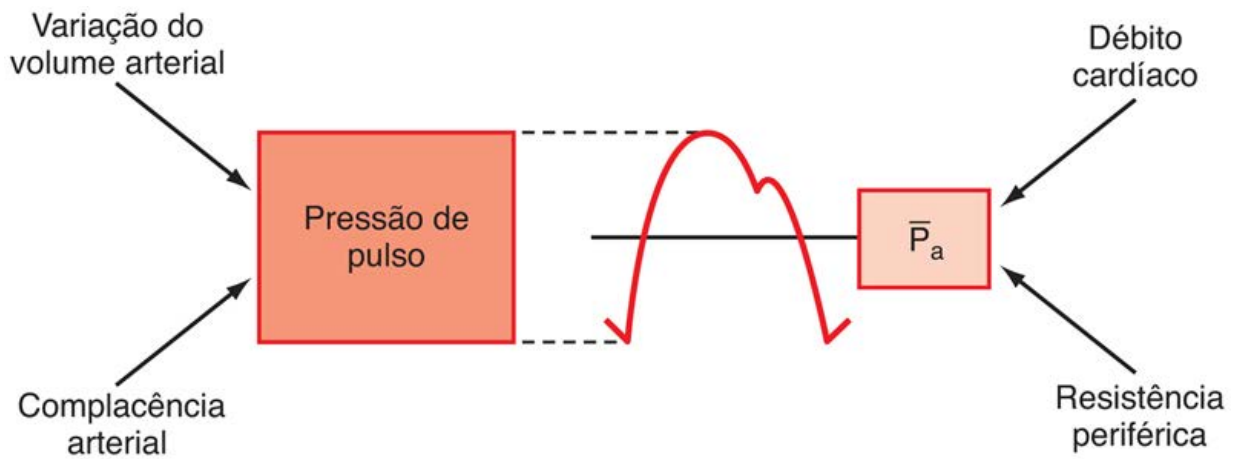


FIG. 17.14 As duas determinantes físicas da pressão de pulso são a complacência arterial (C_a) e a variação do volume arterial. As duas determinantes fisiológicas da pressão arterial média ($\bar{P}$) são o débito cardíaco e a resistência periférica total.

$$dV_a/dt = Q_c - Q_r \quad \text{Equação 17.15}$$

onde dV_a/dt é a variação do volume de sangue arterial por unidade de tempo. Se Q_c exceder Q_r , o volume arterial aumenta, as paredes das artérias distendem-se ainda mais e a pressão sobe. O inverso acontece quando Q_r excede Q_c . Quando Q_c é igual a Q_r , a pressão arterial permanece constante. Portanto, o aumento do débito cardíaco ou da resistência periférica eleva a $\bar{P}_a$. Por outro lado, a redução do débito cardíaco ou da resistência periférica diminui a $\bar{P}_a$.

Pressão de Pulso Arterial

A pressão de pulso arterial é a pressão sistólica menos a pressão diastólica. Trata-se principalmente de uma função de apenas um fator fisiológico, o volume sistólico, que determina a variação do volume de sangue arterial (um fator físico) durante a sístole ventricular. Esse fator físico, além de um segundo fator físico (complacência arterial), determina a pressão de pulso arterial (Fig. 17.14).

Volume Sistólico

Conforme descrito anteriormente, a $\bar{P}_a$ depende do débito cardíaco e da resistência periférica. Durante a fase de ejeção rápida da sístole, o volume de sangue introduzido no sistema arterial excede o volume que sai do sistema pelas arteríolas. A pressão e o volume arteriais, portanto, aumentam até o pico de pressão arterial, que é a pressão sistólica. Durante o restante do ciclo cardíaco (i. e., a diástole ventricular), a ejeção cardíaca é zero, e o escoamento periférico agora excede em muito a ejeção cardíaca. O consequente decréscimo do volume de sangue arterial, portanto, provoca a queda da pressão a um nível mínimo, que é a pressão diastólica. A Figura 17.15 ilustra o efeito do volume sistólico sobre a pressão de pulso quando a complacência arterial é constante.

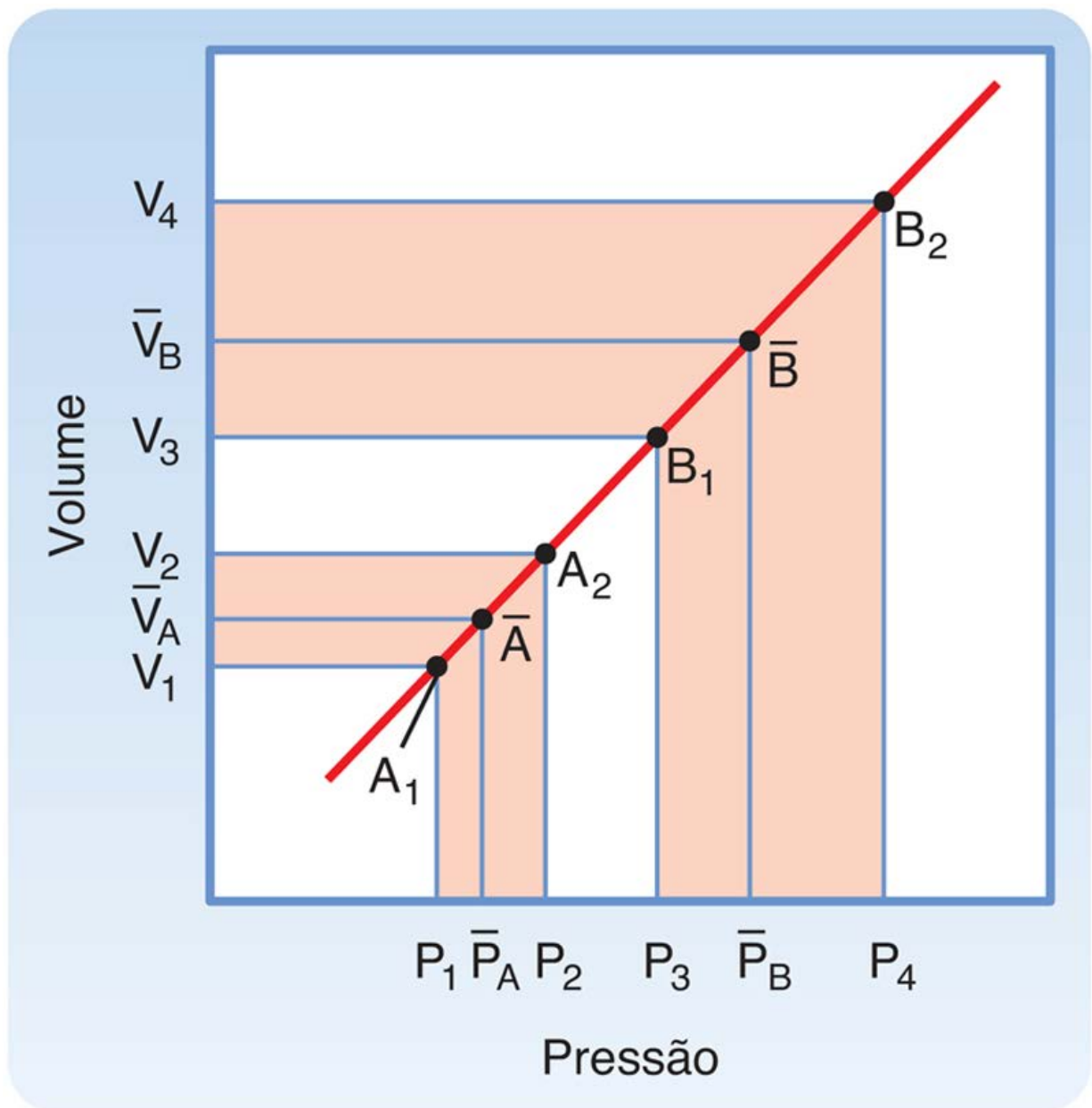


FIG. 17.15 Efeito da Variação no Volume Sistólico na Pressão de Pulso em um Sistema em que a Complacência Arterial Permanece Constante em uma Faixa Prevalente de Pressões e Volumes. Um maior incremento do volume sanguíneo, onde $(V_4 - V_3) > (V_2 - V_1)$, resulta em uma maior pressão arterial média ($\bar{P}_B > \bar{P}_A$) e em uma maior pressão de pulso, de modo que $(P_4 - P_3) > (P_2 - P_1)$.

Complacência Arterial

A complacência arterial (C_a), ou seja, a relação entre o volume sanguíneo e a pressão arterial média (Eq. 19.1), também afeta a pressão de pulso. Essa relação é ilustrada na [Figura 17.16](#). Quando o débito cardíaco e a RPT são constantes, a redução da complacência arterial resulta no aumento da pressão de pulso. A complacência arterial reduzida também impõe uma maior carga de trabalho ao ventrículo esquerdo (i. e., aumento da pós-carga), mesmo que o volume sistólico, a RPT e a $\bar{P}_a$ sejam iguais nas duas pessoas.

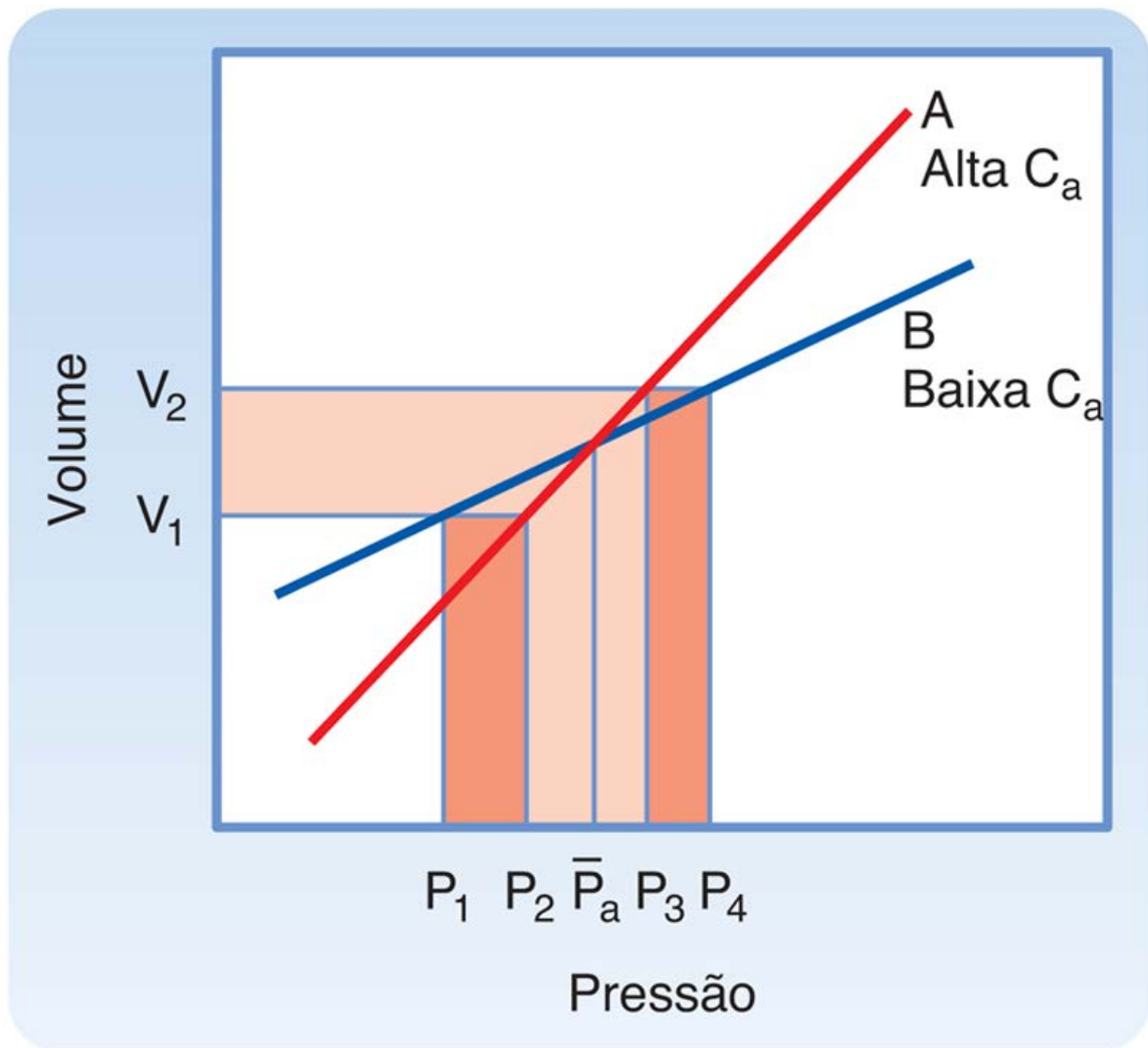


FIG. 17.16 Para um determinado incremento de volume ($V_2 - V_1$), a complacência arterial reduzida (complacência B [Baixa C_a] < complacência A [Alta C_a]) resulta no aumento da pressão de pulso, onde ($P_4 - P_1$) > ($P_3 - P_2$). $\bar{P}_a$, pressão arterial média.

Resistência Periférica Total e Pressão Arterial Diastólica

Como discutido anteriormente, se a frequência cardíaca e o volume sistólico permanecerem constante, o aumento da RPT provoca o aumento da $\bar{P}_a$. Quando a complacência arterial é constante, o aumento da RPT leva a aumentos proporcionais nas pressões sistólica e diastólica, de modo que a pressão de pulso não é alterada (Fig. 17.17A). Entretanto, a complacência arterial não é linear. À medida que a $\bar{P}_a$ aumenta e a artéria é submetida a uma tensão, a complacência diminui (Fig. 17.17B). Em razão da redução da complacência arterial com o aumento da pressão arterial, a pressão de pulso aumenta quando a pressão arterial é elevada.

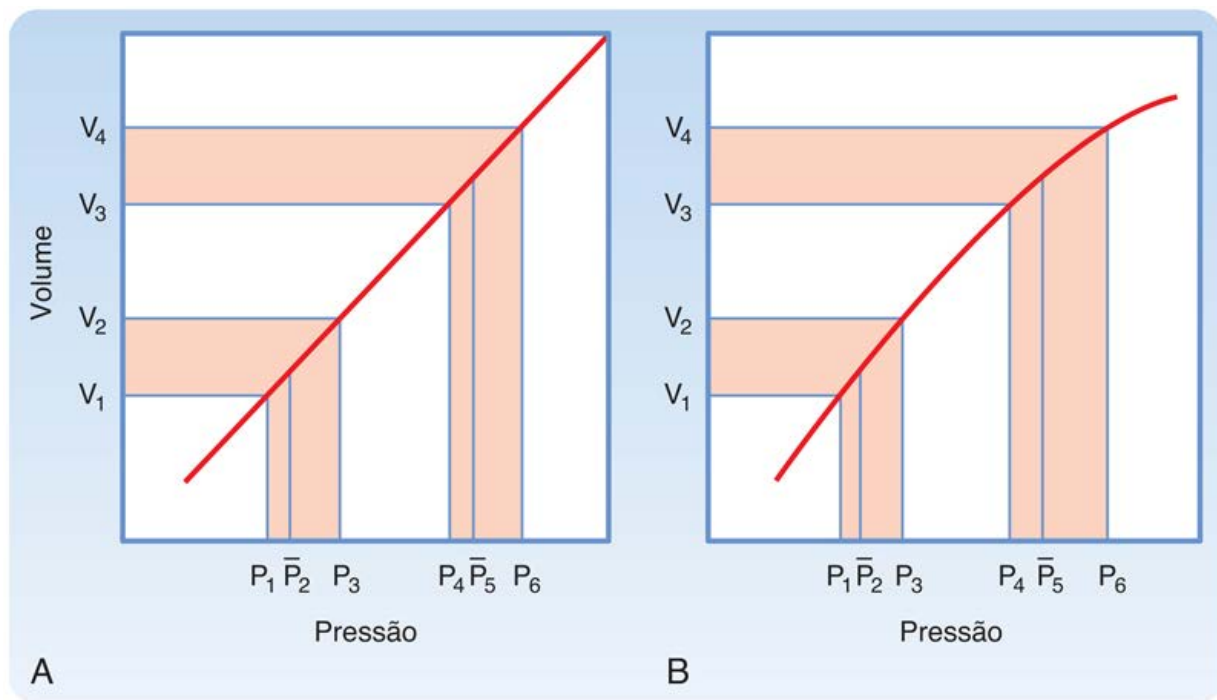


FIG. 17.17 Comparação dos efeitos de uma determinada alteração da resistência periférica sobre a pressão de pulso (P) quando a curva pressão-volume do sistema arterial é retilínea (A) ou curvilínea (B). O incremento do volume arterial é o mesmo para ambas as condições; isto é, $(V_4 - V_3) = (V_2 - V_1)$.

Efeito da Complacência Arterial sobre o Consumo de Energia do Miocárdio

A [Figura 17.18](#) ilustra o aumento da demanda energética cardíaca imposta por um sistema arterial rígido. Nos dados mostrados na [Figura 17.18](#), o débito cardíaco do ventrículo esquerdo poderia fluir pela via natural (a aorta) ou poderia ser direcionado para as artérias através de um tubo plástico rígido. Nesse experimento, os valores da RPT foram praticamente idênticos independentemente da via selecionada. Os resultados demonstraram que, para um determinado volume sistólico, o consumo de oxigênio do miocárdio foi substancialmente maior quando o sangue foi desviado através do tubo plástico do que quando fluíu através da aorta. O aumento do consumo de oxigênio indica que o ventrículo esquerdo tem que despende uma quantidade de energia significativamente maior para bombear o sangue através de um tubo menos complacente do que através de um tubo mais complacente.

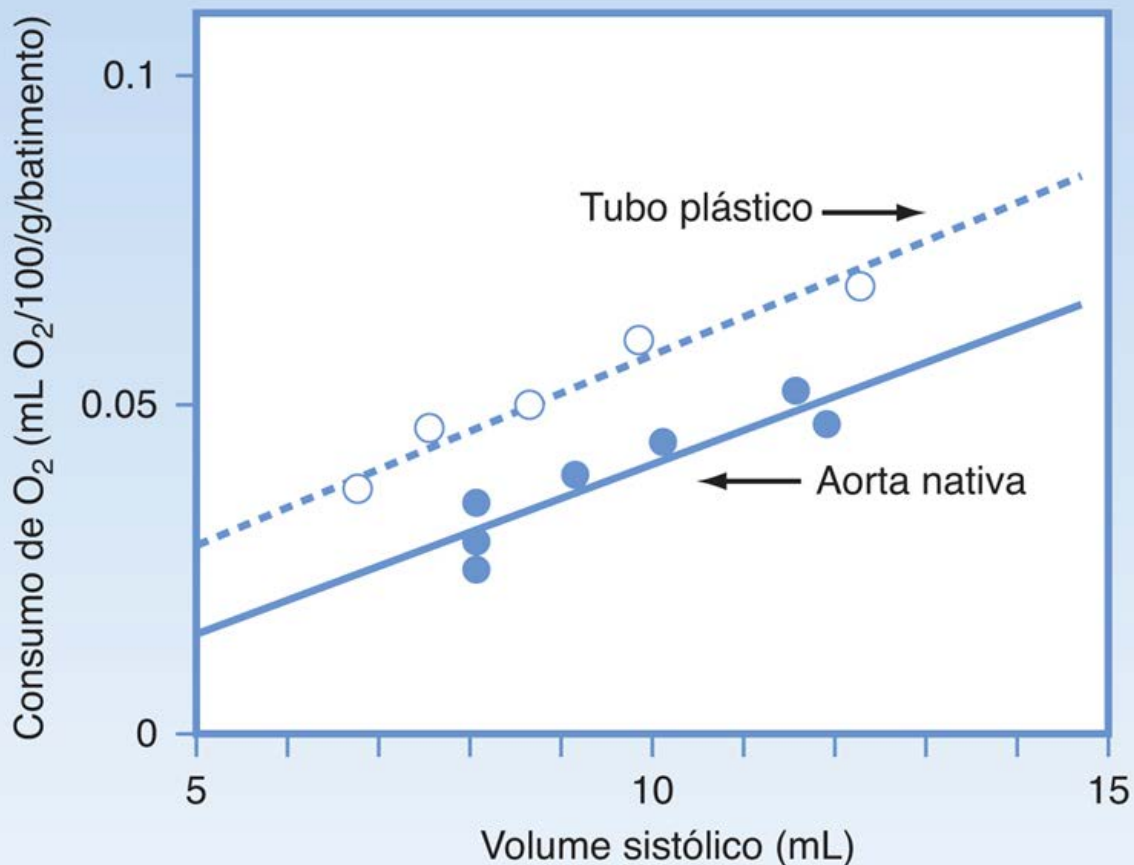


FIG. 17.18 Relação entre o consumo miocárdico de oxigênio (1 mL/100 g/batimento) e o volume sistólico (em mililitros) em um cão anestesiado cujo débito cardíaco podia ser bombeado pelo ventrículo esquerdo para as artérias periféricas através da aorta ou de um tubo plástico rígido. (Modificado de Kelly RP, Tunin R, Kass DA. *Circ Res.* 1992;71:490.)



Na clínica

A pressão de pulso fornece informações valiosas sobre o volume sistólico de uma pessoa, desde que a complacência arterial esteja essencialmente normal. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou que tenham sofrido uma hemorragia grave provavelmente apresentam uma pressão de pulso muito baixa em razão do volume sistólico anormalmente pequeno. Por outro lado, pessoas com um grande volume sistólico, como na regurgitação da válvula aórtica, provavelmente apresentam uma pressão de pulso elevada. Da mesma forma, atletas bem treinados tendem, em repouso, a apresentar um grande volume sistólico porque suas frequências cardíacas geralmente são baixas. O tempo prolongado de enchimento ventricular nessas pessoas induz os ventrículos a bombear um grande volume sistólico, resultando em uma grande pressão de pulso.

Curvas de Pressão Arterial Periférica

A distensão radial da aorta ascendente provocada pela ejeção do ventrículo esquerdo gera uma onda de pressão que se propaga pela aorta e por seus ramos. A onda de pressão desloca-se muito mais rápido (4 a 12 m/s) do que o próprio sangue. Essa onda de pressão é o “pulso”, que pode ser detectado pela palpação de uma artéria periférica.



Na clínica

Na hipertensão crônica, uma condição caracterizada por uma elevação persistente da RPT, a curva de pressão-volume arterial lembra aquela mostrada na [Figura 17.17B](#). Como as artérias tornam-se substancialmente menos complacentes quando a pressão arterial aumenta, um aumento na RPT faz que a pressão sistólica eleve-se mais do que a pressão

diastólica. A pressão diastólica é elevada nessas pessoas, mas normalmente não mais de 10 a 40 mmHg acima do nível médio normal de 80 mmHg. Não é incomum, no entanto, a pressão sistólica elevar-se até 50 a 100 mmHg acima do nível médio normal de 120 mmHg.

A velocidade da onda de pressão varia inversamente em relação à complacência arterial. Em geral, a velocidade de transmissão aumenta com o envelhecimento, o que confirma a observação de que as artérias tornam-se menos complacentes com o avanço da idade. A velocidade também aumenta progressivamente à medida que a onda de pulso desloca-se da aorta ascendente em direção à periferia. Esse aumento da velocidade reflete a redução da complacência vascular de forma mais acentuada nas porções mais distais do que nas porções mais proximais do sistema arterial.

O perfil da pressão arterial torna-se distorcido à medida que a onda é transmitida pelo sistema arterial. Essa distorção do perfil da onda de pressão da árvore arterial humana é demonstrada em função da idade e do local de registro na [Figura 17.19](#). O amortecimento dos componentes de alta frequência do pulso arterial é causado, em grande parte, pelas propriedades viscoelásticas das paredes arteriais. Em virtude da complacência reduzida, a onda da pressão de pulso desloca-se mais rapidamente nas pessoas mais velhas do que nas pessoas mais jovens. Vários fatores – tais como a reflexão e a ressonância da onda, o afunilamento vascular e as alterações da velocidade de transmissão induzidas pela pressão – contribuem para o pico da onda de pressão arterial.

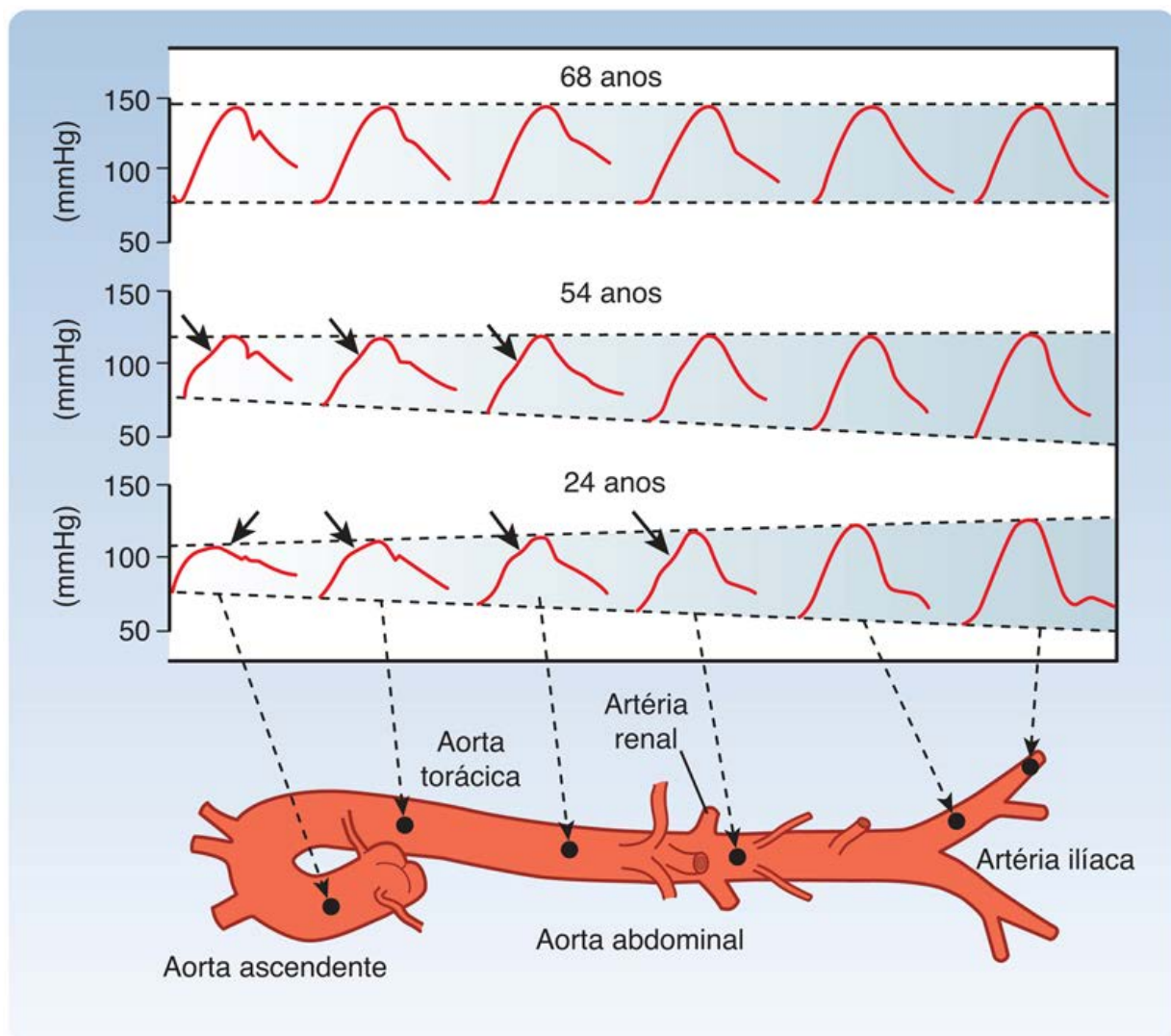


FIG. 17.19 Curvas da Pressão de Pulso Registradas a partir de Diversos Locais da Árvore Arterial de Humanos de Diferentes Idades. No indivíduo de 24 anos, o pulso arterial exibe alterações notáveis na amplitude e no perfil da pressão de pulso no percurso pela árvore arterial. A onda da pressão de pulso no indivíduo de 68 anos mostra pouca amplitude e permanece relativamente inalterada no percurso do pulso porque a reflexão da onda é menor. (Reproduzido com permissão de Hodder Education de Nichols WW, O'Rourke M, eds. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and

Clinical Principles. 5ª ed. Londres: Arnold; 2005.)

Medição da Pressão Arterial nos Seres Humanos

Em geral, a pressão arterial é estimada indiretamente por meio de um esfigmomanômetro. Nas unidades de tratamento intensivo dos hospitais, agulhas ou cateteres podem ser introduzidos nas artérias periféricas dos pacientes para medir a pressão arterial diretamente por transdutores de pressão. Quando as leituras da pressão arterial são feitas a partir do braço,

é possível estimar a pressão sistólica palpando a artéria radial no punho (método palpatório). Quando a pressão no manguito excede o nível sistólico, nenhum pulso é percebido. À medida que a pressão cai logo abaixo do nível sistólico (Fig. 17.20A), um jato de sangue passa pela artéria braquial abaixo do manguito durante o pico da sístole e é possível sentir um leve pulso no punho.

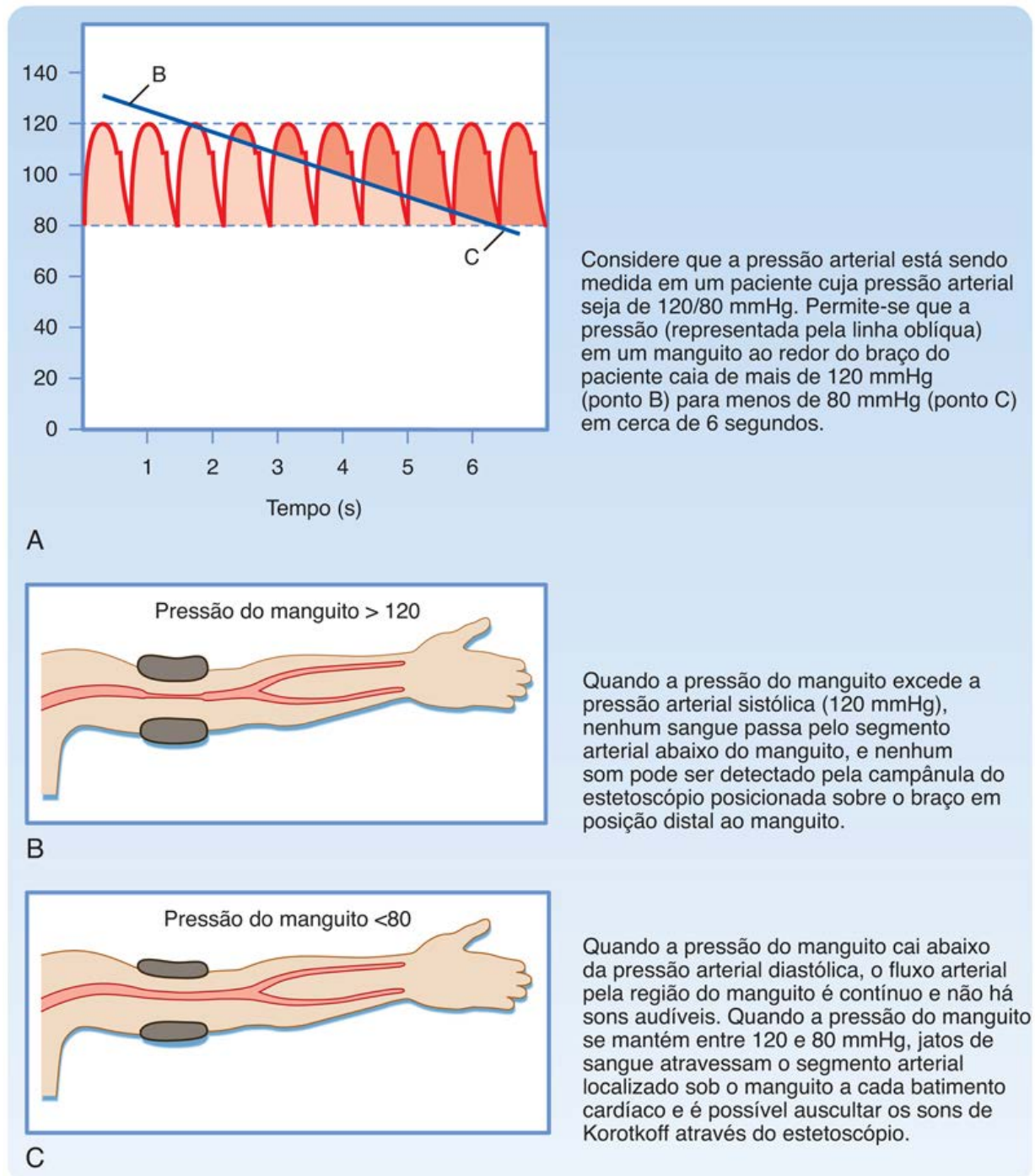


FIG. 17.20 A a C, Medição da pressão arterial com um esfigmomanômetro.

O método auscultatório é uma técnica mais sensível e, portanto, mais precisa para medir a pressão sistólica, além de permitir também que se estime a pressão diastólica. O clínico ausculta com um estetoscópio aplicado à pele do espaço antecubital sobre a artéria braquial. Quando a pressão no manguito excede a pressão sistólica, a artéria braquial é ocluída e não se ouvem quaisquer sons (Fig. 17.20B). Quando a pressão de insuflação cai logo abaixo do nível sistólico (120 mmHg na Fig. 17.20A), um pequeno jato de sangue escapa à pressão oclusiva do manguito, produzindo leves sons de batidas (chamados sons de Korotkoff) a cada batimento cardíaco. A pressão em que o primeiro som é detectado representa a pressão sistólica. Esse som normalmente corresponde de forma muito próxima à pressão sistólica medida diretamente. À medida que a pressão de insuflação do manguito continua a cair, mais sangue escapa por baixo do manguito a cada batimento e os sons tornam-se mais altos. Quando a pressão de insuflação aproxima-se do nível diastólico, os sons de Korotkoff tornam-se abafados. Quando a pressão de insuflação cai logo abaixo do nível diastólico (80 mmHg na Fig. 17.20A), os sons desaparecem; a leitura da pressão nesse ponto indica a pressão diastólica. A origem dos sons de Korotkoff está relacionada com os jatos descontínuos de sangue que passam por baixo do manguito e encontram uma coluna estática de sangue além

do manguito; o impacto e a turbulência geram vibrações audíveis. Quando a pressão de insuflação é inferior à pressão diastólica, o fluxo é contínuo na artéria braquial e os sons não são mais ouvidos (Fig. 17.20C).

O Sistema Venoso

Capacitância e Resistência

As veias são elementos do sistema circulatório que retornam o sangue dos tecidos para o coração. Além disso, as veias constituem um reservatório muito grande que contém até 70% do sangue da circulação. A função de reservatório das veias lhes permite ajustar o volume de sangue que retorna ao coração, ou pré-carga, de modo que as necessidades do corpo possam ser atendidas quando o débito cardíaco é alterado (Cap. 19). Essa alta capacitância é uma propriedade importante das veias.



Na clínica

O índice tornozelo-braquial (ITB) é a relação entre a pressão arterial sistólica no tornozelo (artéria dorsal do pé) e a pressão da artéria braquial. O ITB, que é obtido por medições simples, é um indicador de possível doença arterial periférica. O ITB já foi considerado também um preditor de risco de doença cardiovascular e cerebrovascular. As pessoas com uma relação ITB normal de 1,1 a 1,4 apresentam menor incidência de eventos coronarianos ou cerebrovasculares do que aquelas com uma relação de 0,9 ou menos. Além disso, à medida que a taxa do ITB aumenta com o tempo, a incidência de morbidade e mortalidade decorrentes de eventos cardiovasculares também aumenta.

A pressão hidrostática nas vênulas pós-capilares é de aproximadamente 20 mmHg, e cai a cerca de 0 mmHg na veia cava torácica e no átrio direito. A pressão hidrostática da veia cava torácica e do átrio direito é também denominada pressão venosa central. As veias são muito distensíveis e apresentam uma resistência muito baixa ao fluxo sanguíneo. Essa baixa resistência permite o deslocamento do sangue das veias periféricas para o coração com apenas pequenas reduções da pressão venosa central. Além disso, as veias controlam a filtração e a absorção mediante o ajuste da resistência pós-capilar (veja seção “Forças Hidrostáticas”), e auxiliam nos ajustes cardiovasculares que acompanham as alterações na posição corporal.

A capacidade das veias em participar dessas diversas funções depende de sua distensibilidade, ou seja, de sua complacência. A complacência venosa varia de acordo com a posição do corpo de modo que as veias do membro inferior são menos complacentes do que as veias localizadas no nível, ou acima do nível, do coração. As veias dos membros inferiores são também mais grossas do que as veias do encéfalo ou dos membros superiores. A complacência das veias, assim como a das artérias, diminui com a idade, e o espessamento vascular que ocorre é acompanhado por uma redução da elastina e um aumento do conteúdo de colágeno.

As variações no retorno venoso ocorrem em função dos ajustes do tônus venomotor, da atividade respiratória (Cap. 19) e do estresse ortostático ou da gravidade.

Gravidade

As forças gravitacionais influenciam a quantidade de sangue no sistema venoso, razão pela qual podem afetar profundamente o débito cardíaco. Por exemplo, soldados que permanecem em posição de sentido por muito tempo podem desmaiar porque a gravidade leva o sangue a se acumular nos vasos sanguíneos dependentes, reduzindo o débito cardíaco. As temperaturas ambientes elevadas interferem nas reações vasomotoras compensatórias, e a ausência de atividade muscular agrava esses efeitos. Os efeitos gravitacionais são intensificados nos pilotos de avião durante a saída de mergulhos. A força centrífuga na direção dos pés pode ser várias vezes maior do que a força da gravidade. Caracteristicamente, os pilotos sofrem uma inconsciência momentânea durante a manobra de saída do mergulho à medida que o sangue é drenado das regiões cefálicas e se acumula nas partes inferiores do corpo.

Algumas explicações já foram apresentadas para a redução do débito cardíaco induzida pela gravidade, mas elas são imprecisas. Por exemplo, já se argumentou que, quando a pessoa está em pé, a força da gravidade impede o retorno venoso das regiões dependentes do corpo para o coração. Esse argumento é incompleto porque não explica a contraforça gravitacional do lado arterial do mesmo circuito vascular, e essa contraforça facilita o retorno venoso. Além disso, o argumento não explica o efeito da gravidade como causa do acúmulo venoso. Quando uma pessoa está em pé na posição ereta, a gravidade faz que o sangue se acumule nas extremidades inferiores e distenda tanto as artérias quanto as veias. Como a complacência venosa é muito maior do que a complacência arterial, essa distensão ocorre mais no lado venoso do que no lado arterial do circuito.

Os efeitos hemodinâmicos dessa distensão venosa (acúmulo venoso) assemelham-se àqueles causados pela hemorragia de um volume equivalente de sangue do corpo. Quando um adulto muda da posição supina para uma posição em pé, ocorre um acúmulo de 300 a 800 mL de sangue nas pernas. Esse acúmulo pode reduzir o débito cardíaco em aproximadamente 2 L/min. Os ajustes compensatórios feitos para a posição em pé são semelhantes aos ajustes à perda

sanguínea (Cap. 19): Verificam-se aumentos reflexos na frequência e na contratilidade cardíacas. Além disso, tanto as arteríolas quanto as veias contraem-se; as arteríolas são mais afetadas do que as veias.

Atividade Muscular e Válvulas Venosas

Quando uma pessoa deitada se põe em pé, mas permanece em repouso, a pressão nas veias aumenta nas regiões dependentes do corpo (Fig. 17.21). A P_v nas pernas aumenta gradativamente e só alcança o valor de equilíbrio quase 1 minuto depois que a pessoa começa a se levantar. A lentidão desse aumento na P_v é atribuída às válvulas venosas, que permitem o fluxo apenas em direção ao coração. Quando a pessoa se levanta, as válvulas impedem que o sangue contido nas veias caia em direção aos pés. Assim, a coluna de sangue venoso é sustentada em vários níveis por essas válvulas. Devido a essas válvulas, pode-se supor que a coluna venosa consista em muitos segmentos descontínuos. Entretanto, o sangue continua a entrar na coluna a partir de muitas vênulas e pequenas veias tributárias, e a pressão continua a subir. Tão logo a pressão em um segmento excede a pressão do segmento logo acima dele, a válvula interveniente é forçada a abrir. Por fim, todas as válvulas se abrem, e a coluna torna-se contínua.

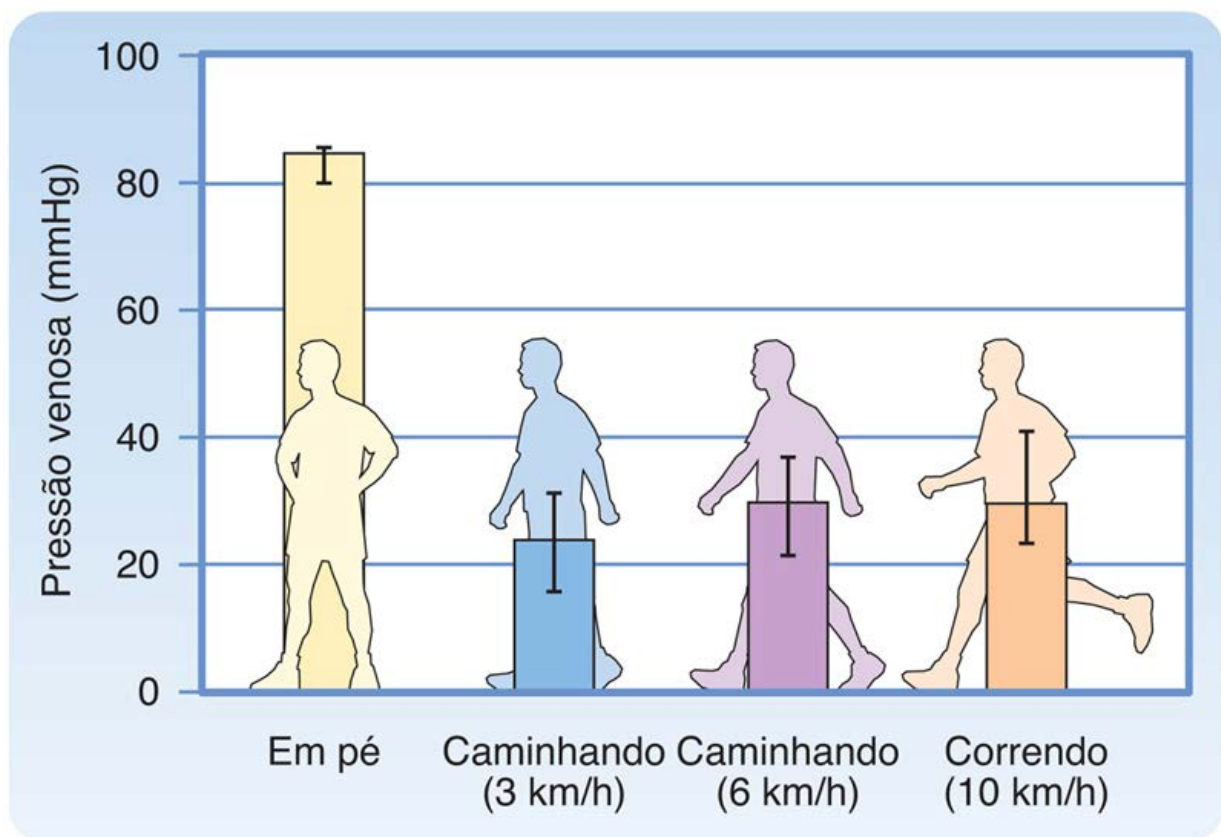


FIG. 17.21 Pressões médias (intervalos de confiança de +/-95%) nas veias dos pés de indivíduos parados em pé, caminhando e correndo. (Extraído de Stick C, et al. J Appl Physiol. 1992;72:2063.)



Na clínica

Alguns dos medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão crônica interferem na adaptação reflexa ao ato de se levantar. Da mesma forma, os astronautas expostos à ausência de gravidade perdem sua capacidade de adaptação à gravidade depois de alguns dias no espaço e vivenciam grandes dificuldades ao retornar à Terra. Quando esses astronautas e outras pessoas com comprometimento das adaptações reflexas põem-se em pé, a sua pressão arterial pode cair substancialmente. Essa resposta denomina-se hipotensão ortostática, que pode causar tontura ou desmaio.



Na clínica

Em condições normais, as veias superficiais do pescoço ficam parcialmente colapsadas quando um indivíduo normal está sentado ou em pé. O retorno venoso proveniente da cabeça é conduzido em grande parte por meio das veias cervicais mais profundas, que são protegidas do risco de colapso por estarem fixadas às estruturas circundantes.

Quando a pressão venosa central está anormalmente elevada, as veias superficiais do pescoço distendem-se e não colapsam mesmo quando a pessoa se senta ou se levanta. Essa distensão das veias cervicais é um sinal clínico importante de insuficiência cardíaca congestiva.



Na clínica

O mecanismo auxiliar de bombeamento gerado pelas contrações do músculo esquelético é muito menos eficaz nas pessoas com veias varicosas nas pernas. As válvulas dessas veias defeituosas não funcionam corretamente e, conseqüentemente, quando os músculos da perna se contraem, o sangue das veias da perna é forçado tanto na direção retrógrada quanto na direção anterógrada. Portanto, quando uma pessoa com veias varicosas se põe em pé ou caminha, a P_v nos tornozelos e nos pés fica excessivamente alta. A conseqüente alta pressão capilar leva ao acúmulo de fluido edematoso nos tornozelos e nos pés.

Medições precisas revelam que o nível final da P_v nos pés na posição estática em pé é apenas ligeiramente maior do que aquele em uma coluna estática de sangue que se estende do átrio direito aos pés. Esse achado indica que a queda de pressão causada pelo fluxo sanguíneo das veias dos pés para o átrio direito é muito pequena. Em razão dessa resistência muito baixa, é possível considerar que todas as veias apresentam uma complacência venosa comum no modelo de sistema circulatório ilustrado no [Capítulo 19](#). Quando uma pessoa que está parada e em pé começa a andar, a P_v nas pernas diminui consideravelmente ([Fig. 17.21](#)). Devido à compressão venosa intermitente exercida pela contração dos músculos da perna e à operação das válvulas venosas, o sangue é forçado das veias em direção ao coração. Portanto, a contração muscular reduz a $P_{v,média}$ nas pernas e serve como uma bomba auxiliar. Além disso, a contração muscular evita o acúmulo venoso e reduz a pressão hidrostática capilar. Desse modo, a contração muscular reduz a tendência ao acúmulo de fluido edematoso nos pés quando a pessoa está em pé.

Microcirculação e Sistema Linfático

O sistema circulatório fornece sangue aos tecidos em quantidade suficiente para atender às demandas de O_2 e nutrientes do corpo. Os capilares, cujas paredes consistem em uma única camada de células endoteliais, permitem a rápida troca de gases, água e solutos com o fluido intersticial. As arteríolas musculares, que são os principais vasos de resistência, regulam o fluxo sanguíneo regional para os leitos capilares. As vênulas e as veias servem basicamente como canais coletores e vasos de armazenamento. O sistema linfático é composto por vasos linfáticos, linfonodos e tecido linfóide. Esse sistema coleta o fluido e as proteínas que escapam do sangue e os transporta de volta às veias para recirculação no sangue. Nessa seção, a rede dos menores vasos sanguíneos do corpo, bem como a dos vasos linfáticos, é examinada em detalhes.

Microcirculação

A microcirculação é definida como a circulação do sangue pelos menores vasos do corpo: arteríolas, capilares e vênulas. As arteríolas (5 a 100 μm de diâmetro) possuem uma espessa camada de músculos lisos, uma fina camada adventícia e um revestimento endotelial ([Fig. 15.2](#)). As arteríolas dão origem diretamente aos capilares (5 a 10 μm de diâmetro) ou, em alguns tecidos, às metarteríolas (10 a 20 μm de diâmetro), as quais, por sua vez, dão origem aos capilares ([Fig. 17.22](#)). As metarteríolas podem desviar-se do leito capilar e conectar-se às vênulas ou se conectar diretamente ao leito capilar. As arteríolas que dão origem diretamente aos capilares regulam o fluxo por esses capilares por constrição ou dilatação. Os capilares formam uma rede interconectada de tubos com comprimento médio de 0,5 a 1 mm.

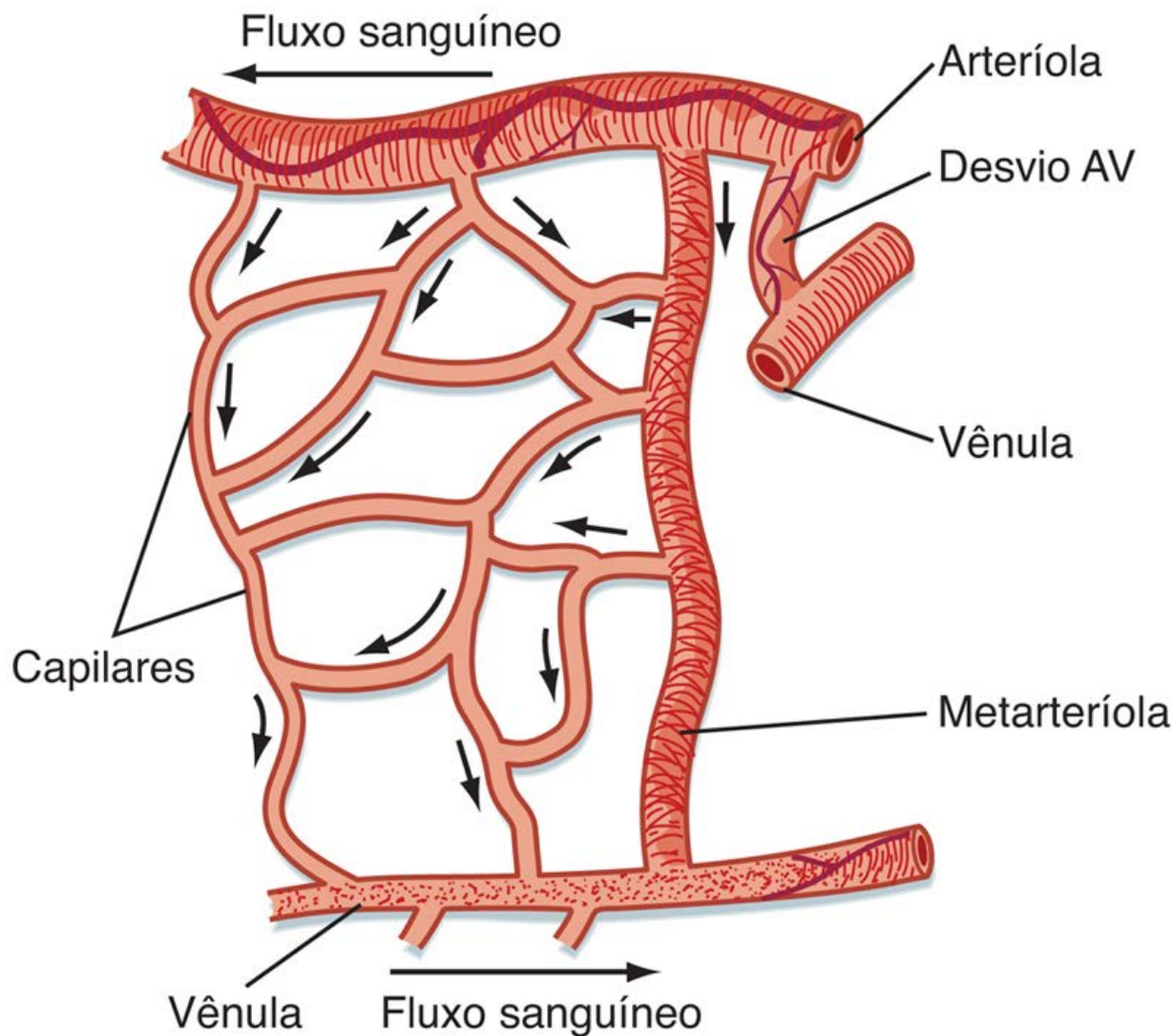


FIG. 17.22 Ilustração Esquemática da Composição da Microcirculação. As estruturas circulares na arteríola e na vênula representam as fibras de músculo liso, e as linhas contínuas ramificadas representam as fibras nervosas simpáticas. As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo. AV, arteriovenoso.

Propriedades Funcionais dos Capilares

Nos órgãos metabolicamente ativos, como o coração, o músculo esquelético e as glândulas, a densidade capilar é alta. Nos tecidos menos ativos, como o tecido subcutâneo ou a cartilagem, a densidade capilar é baixa. O diâmetro dos capilares também varia. Alguns capilares possuem um diâmetro menor do que o dos eritrócitos. A passagem através desses vasos minúsculos exige que os eritrócitos sofram uma deformação temporária. Felizmente, os eritrócitos normais são bastante flexíveis.

O fluxo sanguíneo nos capilares depende principalmente do estado contrátil das arteríolas. A velocidade média do fluxo sanguíneo nos capilares é de aproximadamente 1 mm/s, podendo variar de zero a vários milímetros por segundo no mesmo vaso durante um breve período. Essas variações do fluxo sanguíneo capilar podem ser aleatórias ou rítmicas. O comportamento oscilatório rítmico dos capilares é causado pela contração e pelo relaxamento (vasomoção) dos vasos pré-capilares (i. e., as arteríolas e as pequenas artérias).

A vasomoção é um comportamento contrátil intrínseco do músculo liso vascular e independe de estímulo externo. As alterações na pressão transmural (pressão intravascular menos a pressão extravascular) também influenciam o estado contrátil dos vasos pré-capilares. O aumento da pressão transmural, seja pelo aumento da P_v ou pela dilatação das arteríolas, resulta na contração das arteríolas terminais. A redução da pressão transmural causa o relaxamento dos vasos pré-capilares. Os fatores humorais, e possivelmente os fatores neurais, também afetam a vasomoção. Por exemplo, quando o aumento da pressão transmural provoca a contração dos vasos pré-capilares, a resposta contrátil pode ser superada, e a vasomoção, abolida. Esse efeito é causado por fatores metabólicos (humorais) quando o suprimento de O_2 é demasiadamente baixo para as demandas do tecido parenquimatoso, como ocorre no músculo esquelético durante o exercício.

Embora a redução da pressão transmural relaxe as arteríolas terminais, o fluxo sanguíneo pelos capilares não pode aumentar se a redução na pressão intravascular for causada por uma grave constrição dos microvasos a montante. As grandes arteríolas e as metarteríolas também apresentam vasomoção; entretanto, a sua contração normalmente não oclui totalmente o lúmen do vaso e interrompe o fluxo sanguíneo, enquanto a contração das arteríolas terminais pode

interromper o fluxo sanguíneo. Portanto, a taxa de fluxo nos capilares pode ser alterada pela contração e pelo relaxamento das pequenas artérias, das arteríolas e das metarteríolas.

O fluxo sanguíneo pelos capilares denomina-se fluxo nutricional porque permite a troca de gases e solutos entre o sangue e o tecido. Por outro lado, o fluxo sanguíneo que se desvia dos capilares ao passar do lado arterial para o lado venoso da circulação através das metarteríolas denomina-se fluxo não nutricional, ou fluxo desviado (Fig. 17.22). Em algumas áreas do corpo (p. ex., pontas dos dedos, orelhas), existem desvios AV verdadeiros (Fig. 17.37). Entretanto, em muitos tecidos, como os músculos, não existem desvios anatômicos. Mesmo na ausência desses desvios, pode ocorrer o fluxo não nutricional. Nos tecidos com metarteríolas, o fluxo não nutricional pode ser contínuo da arteríola para a vênula durante uma baixa atividade metabólica, quando muitos vasos pré-capilares estão fechados. Quando a atividade metabólica aumenta nesses tecidos, mais vasos pré-capilares se abrem para permitir a perfusão capilar.

Os capilares verdadeiros não contêm músculos lisos e, por isso, são incapazes de produzir uma constrição ativa. Todavia, as células endoteliais que formam a parede capilar contêm actina e miosina, e podem mudar de forma em resposta a determinados estímulos químicos.

Devido aos seus lúmens estreitos (i. e., pequeno raio), um capilar com paredes finas pode suportar altas pressões internas sem se romper. Essa propriedade explica-se pela lei de Pierre-Simon Laplace:

$$T = \Delta P_r \quad \text{Equação 17.16}$$

onde

T = tensão na parede do vaso

ΔP = diferença da pressão transmural

r = raio do vaso

A equação de Laplace aplica-se a vasos com paredes muito finas, como os capilares. A tensão das paredes opõe-se à força de distensão (ΔP_r), o que tende a abrir uma fenda longitudinal teórica no vaso (Fig. 17.23). A pressão transmural em um vaso sanguíneo in vivo é essencialmente igual à pressão intraluminal, uma vez que a pressão extravascular geralmente é negligenciável. Para calcular a tensão da parede, converte-se a pressão em mmHg em dinas por centímetro quadrado de acordo com a equação $P = h\varrho g$, onde h é a altura de uma coluna de Hg em centímetros, ϱ é a densidade de Hg em g/cm^3 e g é a aceleração em cm/s^2 . Para um capilar com pressão de 25 mmHg e raio de 5×10^{-4} cm, a pressão ($2,5 \text{ cm Hg} \times 13,6 \text{ g/cm}^3 \times 980 \text{ cm/s}^2$) é de $3,33 \times 10^4$ dinas/cm². A tensão das paredes é, portanto, de 16,7 dinas/cm. Para uma aorta com pressão de 100 mmHg e raio de 1,5 cm, a tensão da parede é de 2×10^5 dinas/cm. Portanto, nas pressões normalmente encontradas na aorta e nos capilares, a tensão da parede da aorta é aproximadamente 12.000 vezes maior do que a dos capilares. Em uma pessoa na posição estática em pé, a pressão capilar nos pés pode alcançar 100 mmHg. Mesmo em tais condições, a tensão das paredes dos capilares aumenta a um valor equivalente a apenas 3/1.000 da tensão da parede da aorta sob a mesma pressão interna.

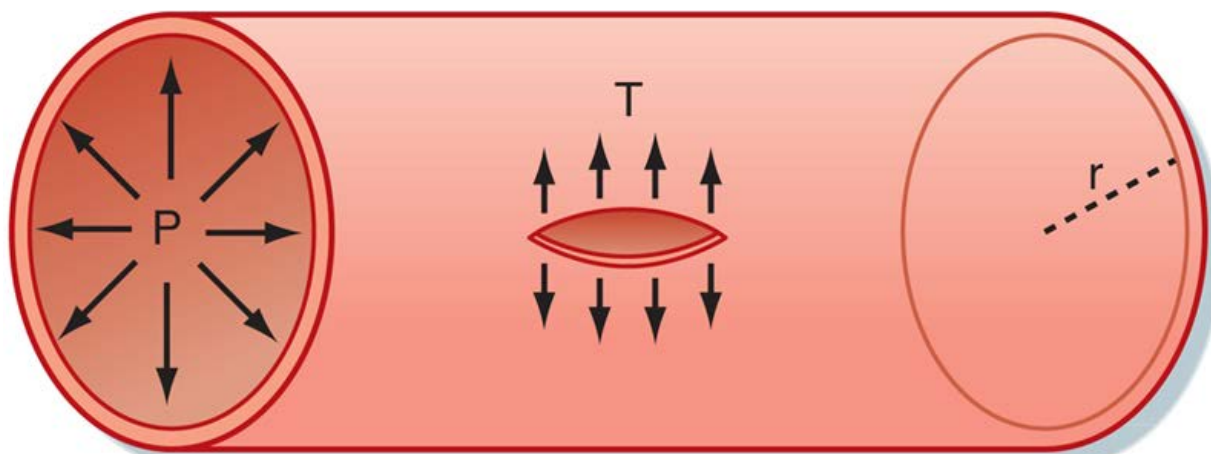


FIG. 17.23 Diagrama de um Pequeno Vaso Sanguíneo para Ilustrar a Lei de Laplace. $T = Pr$, onde P = pressão intraluminal, r = raio do vaso e T = tensão na parede como a força por unidade de comprimento tangencial à parede do vaso. A tensão na parede evita a ruptura ao longo de uma fenda longitudinal teórica no vaso.

O diâmetro dos vasos de resistência (arteríolas) é determinado a partir do balanço entre a força contrátil do músculo liso vascular e a força distensora produzida pela pressão intraluminal. Quanto maior a atividade contrátil do músculo liso vascular de uma arteríola, menor o seu diâmetro. Nas pequenas arteríolas, a contração pode continuar até o ponto em que o vaso esteja completamente ocluído. A oclusão é causada pelo envolvimento do endotélio e pelo aprisionamento das células sanguíneas no vaso.

Com uma redução progressiva da pressão intravascular, o diâmetro do vaso diminui (assim como a tensão das paredes do vaso, de acordo com a lei de Laplace) e o fluxo sanguíneo eventualmente cessa, embora a pressão no interior da arteríola ainda seja maior do que a pressão tecidual. A pressão que causa a cessação do fluxo tem sido chamada de pressão crítica de fechamento e o seu mecanismo ainda não está esclarecido. A pressão crítica de fechamento é baixa quando a atividade vasomotora é reduzida pela inibição da atividade nervosa simpática no vaso e é aumentada quando o tônus vasomotor se eleva pela ativação das fibras nervosas simpáticas vasculares.



Na clínica

Se o coração ficar muito distendido com sangue durante a diástole, como pode ocorrer na presença de insuficiência cardíaca, o seu funcionamento é menos eficiente. Para ejetar um determinado volume de sangue por batimento, mais energia é necessária (a tensão da parede deve ser maior) para o coração distendido do que para o coração normal não dilatado. O bombeamento menos eficiente do coração distendido é um exemplo da lei de Laplace, de acordo com a qual a tensão na parede de um vaso ou câmara (nesse caso, os ventrículos) equivale à pressão transmural (pressão através da parede ou pressão de distensão) multiplicada pelo raio do vaso ou da câmara. A relação de Laplace geralmente se aplica a vasos com paredes infinitamente finas, mas pode aplicar-se ao coração esférico dilatado se for feita a correção de acordo com a espessura das paredes. Em tais condições, a equação é $\sigma = \Delta P r / 2w$, onde σ = tensão na parede, ΔP = diferença da pressão transmural, r = raio, e w = espessura da parede.

Função Vasoativa do Endotélio Capilar

O endotélio é uma fonte importante de substâncias que causam a contração ou o relaxamento do músculo liso vascular. Uma dessas substâncias é a prostaciclina, também conhecida como prostaglandina I₂ (PGI₂). A PGI₂ pode relaxar o músculo liso vascular por meio do aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc; Fig. 17.24). A PGI₂ é formada no endotélio a partir do ácido araquidônico e o processo é catalisado pela PGI₂ sintase. O mecanismo que desencadeia a síntese da PGI₂ é desconhecido. Entretanto, a PGI₂ pode ser liberada por um aumento na tensão de cisalhamento causada pelo fluxo sanguíneo acelerado. A função primária da PGI₂ é inibir a aderência plaquetária ao endotélio e a agregação plaquetária, evitando, assim, a formação intravascular de coágulos. Além disso, a PGI₂ provoca o relaxamento do músculo liso vascular.

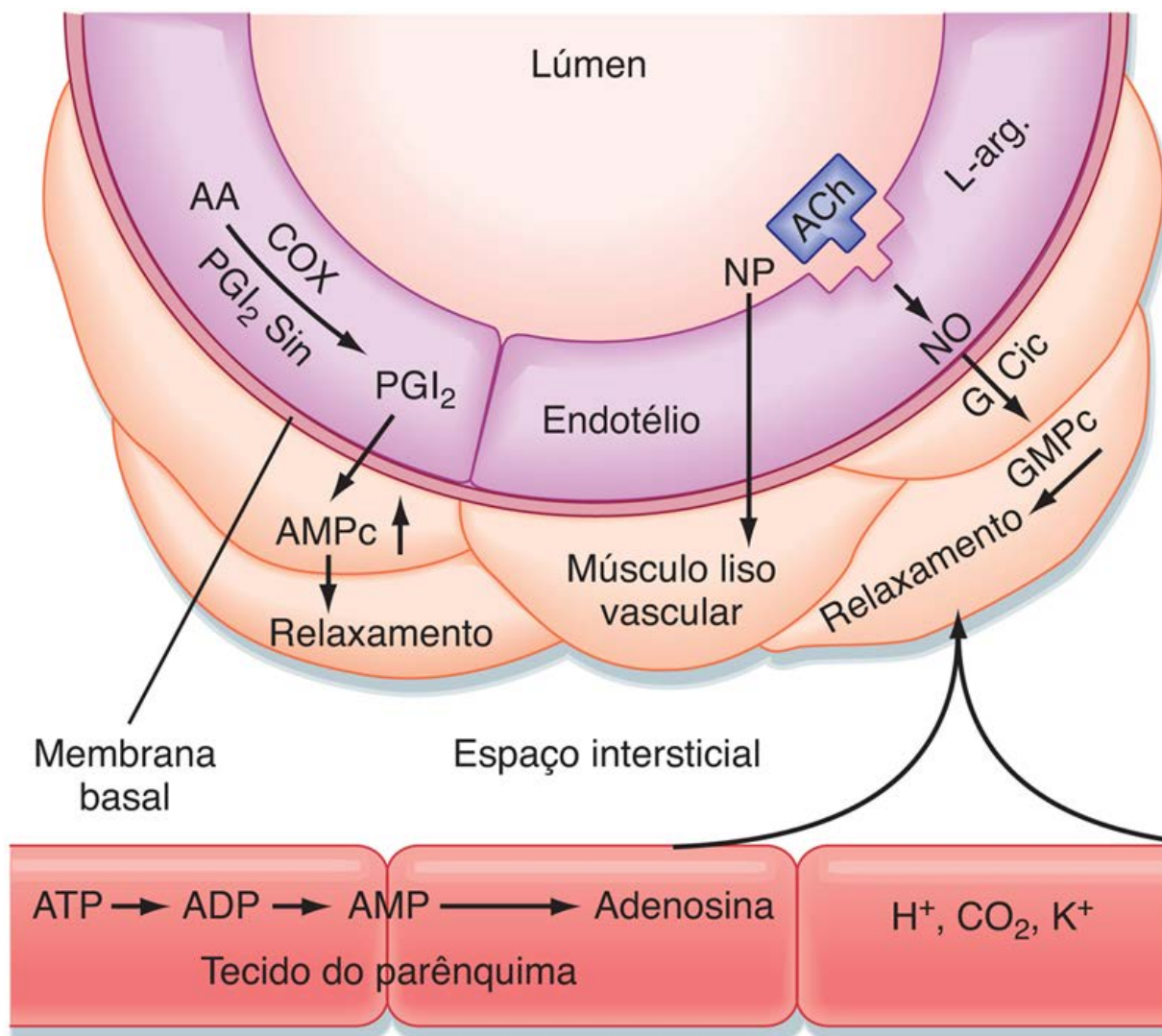


FIG. 17.24 Vasodilatações Mediada pelo Endotélio e Não Mediada pelo Endotélio. A prostaciclina (PGI₂) é formada a partir do ácido araquidônico (AA) pela ação da ciclo-oxigenase (COX) e da prostaciclina sintase (PGI₂ Sin) no endotélio e provoca o relaxamento do músculo liso vascular adjacente via aumento do AMPc. A estimulação das células endoteliais com acetilcolina (ACh) ou com outros agentes (veja texto) resulta na formação e liberação de um fator de relaxamento derivado do endotélio identificado como óxido nítrico (NO). O NO estimula a guanilil ciclase (G Cic) para aumentar o GMPc no músculo liso vascular e produzir o relaxamento. O vasodilatador nitroprussiato (NP) atua diretamente sobre o músculo liso vascular. Substâncias tais como adenosina, H⁺, CO₂ e K⁺ também podem originar-se no tecido parenquimatoso e causar vasodilatação por ação direta sobre o músculo liso vascular. ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; L-arg, L-arginina.

De muito mais importância na dilatação vascular mediada pelo endotélio é a formação e a liberação de óxido nítrico (NO), um componente do fator de relaxamento derivado do endotélio (Fig. 17.24). Quando as células endoteliais são estimuladas pela acetilcolina ou por outros agentes vasodilatadores (p. ex., trifosfato de adenosina [ATP], bradicinina, serotonina, substância P, histamina), o NO é liberado. Esses agentes não causam vasodilatação dos vasos sanguíneos destituídos de endotélio. O NO (sintetizado a partir da L-arginina) ativa a guanilil ciclase no músculo liso vascular para aumentar a concentração de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que produz o relaxamento diminuindo a sensibilidade do miofilamento à [Ca⁺⁺]. A liberação de NO pode ser estimulada pela tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio. O nitroprussiato também aumenta o GMPc por ação direta sobre o músculo liso vascular; sua ação não é mediada pelo endotélio. Agentes vasodilatadores como a adenosina, o H⁺, o CO₂ e o K⁺ podem ser liberados do tecido parenquimatoso e agir localmente sobre os vasos de resistência (Fig. 17.24).



Ao nível celular

A lesão do endotélio dos vasos sanguíneos precede a aterosclerose. O efeito protetor (antiaterogênico) do endotélio reside em várias propriedades. Por exemplo, o endotélio regula a aderência dos leucócitos à parede do vaso, suprime a proliferação de células do músculo liso vascular, mantém o revestimento venoso que resiste à formação de trombos, e

regula o tônus do músculo liso vascular. Todas essas funções envolvem a ação do NO. Como indicado anteriormente, a produção de NO é regulada por muitas substâncias e pela tensão de cisalhamento que atua sobre a parede do vaso.

A acetilcolina também estimula a liberação de um fator hiperpolarizante dependente do endotélio e que serve de base do relaxamento do músculo liso adjacente. Embora os metabólitos do ácido araquidônico já tenham sido sugeridos, o fator permanece desconhecido. Além disso, não está claro como o fator alcança o músculo liso vascular (difusão através do espaço extracelular ou passagem através das junções mioepiteliais). Todavia, existem diversas maneiras pelas quais as células endoteliais se comunicam com o músculo liso vascular.

O endotélio pode também sintetizar a endotelina, um potente peptídeo vasoconstritor. A endotelina afeta o tônus vascular e a pressão arterial, e pode estar envolvida em estados patológicos como a aterosclerose, a hipertensão pulmonar, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal.

Função Passiva do Endotélio Capilar

Troca Transcapilar

O solvente e o soluto circulam pela parede endotelial dos capilares por meio de três processos: difusão, filtração e pinocitose. A difusão é o processo mais importante para a troca transcapilar, e a pinocitose, o menos importante.

Difusão

Em condições normais, apenas cerca de 0,06 mL de água por minuto circulam através da parede capilar por 100 g de tecido em consequência da filtração. Por outro lado, 300 mL de água por minuto por 100 g de tecido circulam pela parede capilar por difusão. Consequentemente, a difusão é o principal fator na troca de gases, substratos e produtos do metabolismo entre os capilares e as células teciduais.

O processo de difusão é descrito pela lei de Fick ([Cap. 1](#)):

$$J = -DA (\Delta C / \Delta x) \quad \text{Equação 17.17}$$

onde

J = quantidade de uma substância deslocada por tempo unitário
D = coeficiente de difusão livre para uma determinada molécula
A = área de secção transversal da via de difusão
 ΔC = gradiente de concentração do soluto
 Δx = distância na qual a difusão ocorre

Para a difusão através da parede capilar, a lei de Fick pode ser expressa também como

$$J = -PS(C_o - C_i) \quad \text{Equação 17.18}$$

onde

P = permeabilidade capilar à substância
S = área da superfície capilar
 C_o = concentração da substância do lado de fora do capilar
 C_i = concentração da substância no interior do capilar

O produto PS fornece uma expressão conveniente da superfície da área capilar disponível porque a permeabilidade intrínseca do capilar raramente é muito alterada em condições fisiológicas. Entretanto, em condições patológicas, como no caso de uma picada de abelha, a permeabilidade capilar pode ser alterada.

Nos capilares, a difusão das moléculas insolúveis em lipídeos é restrita aos canais ou poros preenchidos por água. A movimentação do soluto através do endotélio capilar é complexa e envolve correções para atrações entre as moléculas do soluto e do solvente, as interações entre as moléculas do soluto, a configuração dos poros e a carga sobre as moléculas em relação à carga das células endoteliais. Essa movimentação dos solutos não é simplesmente uma questão de movimento térmico aleatório das moléculas ao longo do gradiente de concentração. No caso das moléculas pequenas, como água, NaCl, ureia e glicose, os poros dos capilares oferecem pouca restrição à difusão (i. e., eles têm um coeficiente de reflexão baixo; veja a seção “Forças Osmóticas”). A difusão dessas substâncias é tão rápida que o gradiente médio de concentração no endotélio capilar é extremamente pequeno. Quanto maiores forem as moléculas insolúveis em lipídeos, mais restrita é a sua difusão pelos capilares. A difusão acaba sendo mínima quando o peso molecular das moléculas excede aproximadamente

60.000. No caso das moléculas pequenas, a única limitação ao movimento efetivo através da parede capilar é a taxa em que o fluxo sanguíneo transporta as moléculas para o capilar. O transporte dessas moléculas é chamado de limitado pelo fluxo.

Com as pequenas moléculas limitadas pelo fluxo, a concentração de moléculas no sangue alcança o equilíbrio quando a sua concentração no fluido intersticial encontra-se em um local próximo à origem do capilar a partir de sua arteríola principal. A sua concentração cai a níveis desprezíveis próximo à extremidade arterial do capilar (Fig. 17.25A). Se o fluxo for grande, as moléculas pequenas podem continuar presentes em um local distante a jusante no interior do capilar. Uma molécula um pouco maior desloca-se mais longe ao longo do capilar antes de atingir uma concentração insignificante no sangue. Além disso, o número de moléculas ainda maiores que adentram a extremidade arterial do capilar, mas que não conseguem atravessar os poros do capilar, é equivalente ao número que deixa a extremidade venosa do capilar (Fig. 17.25A).

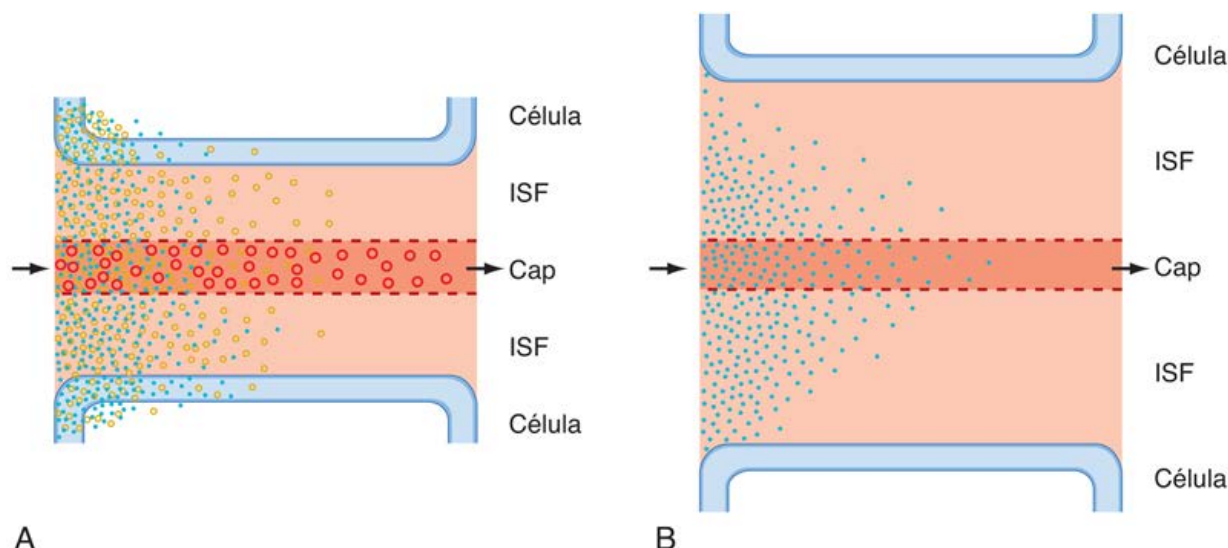


FIG. 17.25 Transportes a Partir dos Capilares (Cap) para os Tecidos Limitado pelo Fluxo e Limitado pela Difusão. A, Transporte limitado pelo fluxo. As menores partículas vestigiais inertes solúveis em água (pontos azuis) alcançam concentrações desprezíveis depois de percorrer apenas uma pequena distância no capilar. As partículas maiores (pontos marrons) com propriedades semelhantes percorrem uma distância maior pelo capilar antes de alcançar uma concentração intracapilar insignificante. Ambas as substâncias cruzam o fluido intersticial (ISF) e alcançam o tecido parenquimatoso (célula). Devido ao seu tamanho, uma maior quantidade de partículas menores é absorvida pelas células teciduais. As partículas maiores (círculos vermelhos) não conseguem penetrar nos poros dos capilares e, por essa razão, não escapam do lúmen capilar, a não ser por transporte vesicular pinocitótico. Um aumento no volume de fluxo sanguíneo ou um aumento na densidade capilar aumenta o suprimento tecidual dos solutos difusíveis. Observe que a permeabilidade dos capilares é maior na sua extremidade venosa (e também na vênula, que não aparece na figura) devido ao maior número de poros existentes nessa região. B, Transporte limitado pela difusão. Quando a distância entre os capilares e o tecido parenquimatoso é grande em decorrência de edema ou baixa densidade capilar, a difusão torna-se um fator limitador no transporte de solutos do capilar para o tecido, mesmo na presença de altas taxas de fluxo capilar.

No caso das moléculas grandes, a difusão através dos capilares passa a ser um fator limitador (limitada por difusão); ou seja, a permeabilidade de um capilar a uma molécula grande de soluto limita o seu transporte através da parede capilar. A difusão das moléculas pequenas insolúveis em lipídeos é tão rápida que esta difusão limita a troca entre tecido e o sangue somente quando as distâncias entre os capilares e as células parenquimatosas são grandes (p. ex., como na presença de edema tecidual ou densidade capilar muito baixa; Fig. 17.25B).

O movimento das moléculas lipossolúveis através da parede capilar não se limita aos poros do capilar (somente $\approx 0,02\%$ da superfície capilar); ocorre também diretamente através das membranas lipídicas de todo o endotélio capilar. Consequentemente, as moléculas lipossolúveis deslocam-se rapidamente entre o sangue e o tecido. O grau de solubilidade lipídica (coeficiente de partição óleo-água) é um bom índice da facilidade de transferência de moléculas lipídicas através do endotélio capilar.

Tanto o O_2 quanto o CO_2 são lipossolúveis e atravessam facilmente as células endoteliais. Os cálculos baseados (1) no coeficiente de difusão para O_2 , (2) na densidade capilar e nas distâncias de difusão, (3) no fluxo sanguíneo e (4) no consumo tecidual de O_2 indicam que o suprimento de O_2 para o tecido normal em repouso e em atividade não é limitado pela difusão ou pelo número de capilares abertos.

As medições da pressão parcial de O_2 (PO_2) e da saturação de O_2 do sangue nos microvasos indicam que, em muitos tecidos, a saturação de O_2 na entrada dos capilares diminui para aproximadamente 80% em decorrência da difusão de O_2 a partir das arteríolas e das pequenas artérias. Além disso, ocorrem nos vasos pré-capilares a carga de CO_2 e as consequentes mudanças intravasculares na curva de dissociação da oxi-hemoglobina. Portanto, além da troca gasosa nos capilares, o O_2 e o CO_2 passam diretamente entre as arteríolas e vênulas adjacentes e, possivelmente, entre as artérias e veias (troca

contracorrente). A troca contracorrente constitui um desvio difusional dos gases dos capilares; esse desvio pode limitar o suprimento de O_2 para o tecido em baixas taxas de fluxo sanguíneo.

Filtração Capilar

A permeabilidade da membrana endotélio capilar não é uniforme. Por exemplo, os capilares do fígado são bastante permeáveis e permitem o escape de albumina em uma taxa várias vezes maior do que a dos capilares musculares, que são menos permeáveis. Além disso, a permeabilidade não é uniforme ao longo da extensão do capilar. As extremidades venosas são mais permeáveis do que as extremidades arteriais, e a permeabilidade é maior nas vênulas, uma propriedade atribuída ao maior número de poros nessas regiões.

Onde ocorre a filtração? Alguma quantidade de água atravessa as membranas das células endoteliais dos capilares, mas a maior quantidade passa pelos orifícios (poros) das paredes endoteliais dos capilares (Figs. 17.26 e 17.27). Os poros dos capilares dos músculos cardíaco e esquelético possuem diâmetros de aproximadamente 4 nm. Existem fendas entre as células endoteliais adjacentes do músculo cardíaco, e o espaço no ponto mais estreito é de aproximadamente 4 nm. As fendas (poros) são esparsas e representam apenas 0,02% da área da superfície capilar. Não existem poros nos capilares cerebrais, onde a barreira hematoencefálica bloqueia a entrada de muitas moléculas pequenas.

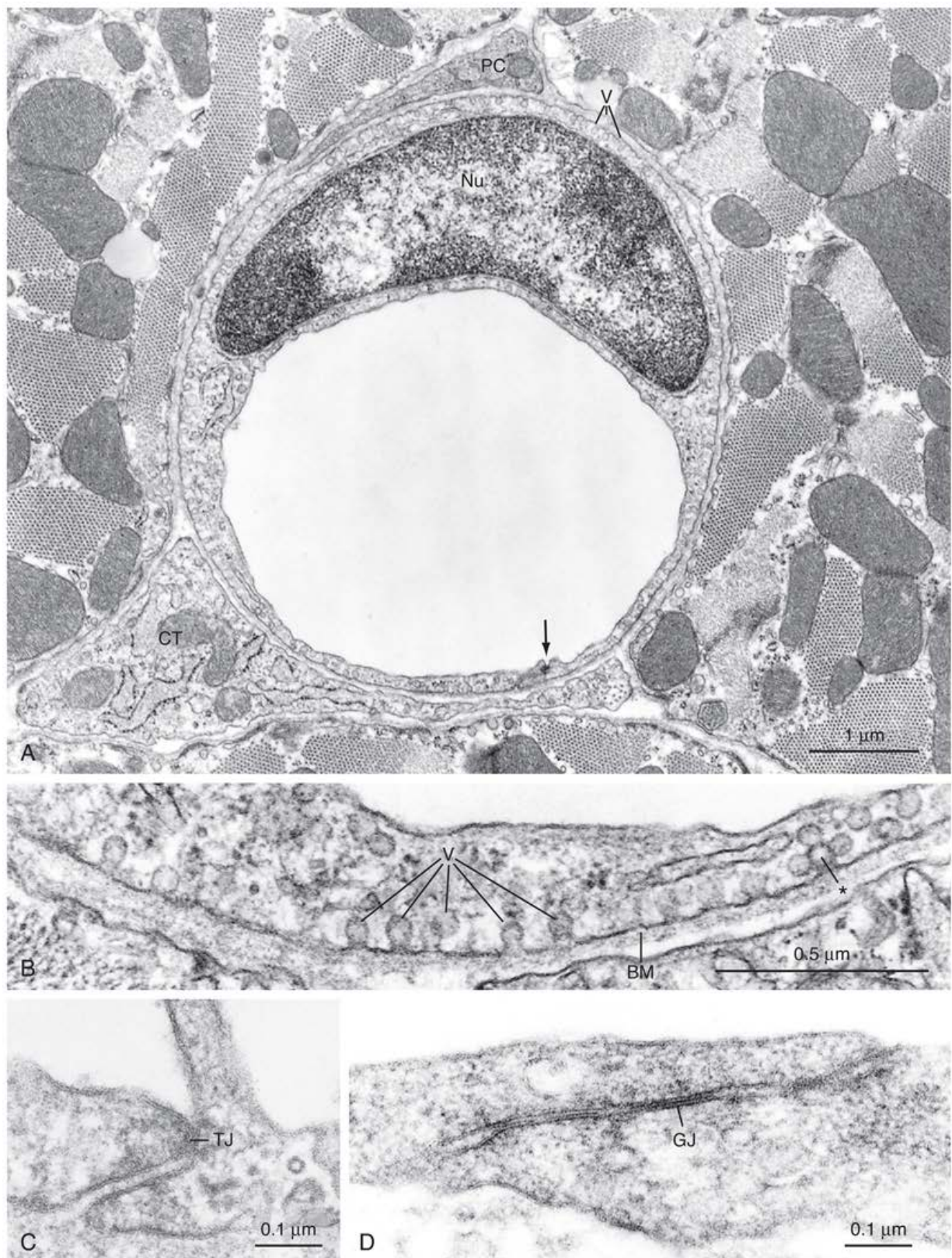


FIG. 17.26 A, Micrografia eletrônica de uma seção transversal de um capilar no ventrículo de um camundongo. O diâmetro luminal é de aproximadamente 4 μm . Nessa seção, a parede capilar é formada por uma única célula endotelial (Nu, núcleo endotelial). O fino espaço pericapilar é ocupado por um pericito (PC) e um tecido conjuntivo (CT) celular ("fibroblasto"), que forma um complexo funcional (seta) consigo mesmo. V, vesículas do plasmalema. B, Detalhe da célula endotelial ilustrada em A mostrando as vesículas do plasmalema (V) ligadas à superfície da célula endotelial. Essas vesículas, que são especialmente proeminentes no endotélio vascular, participam do transporte das substâncias na parede do vaso sanguíneo. Observe a vesícula alveolar complexa (asterisco). BM, membrana basal. C, Complexo juncional em um capilar do coração de um camundongo. As junções de oclusão (TJ) normalmente se formam nesses pequenos vasos sanguíneos e parecem consistir em fusões entre as membranas da superfície das células endoteliais. D, Junção interendotelial em uma artéria muscular de um músculo papilar. Embora esses grandes vasos sanguíneos contenham junções de oclusão semelhantes àsquelas dos capilares, extensas junções que lembram junções comunicantes nos discos intercalares existentes entre as células miocárdicas geralmente aparecem no endotélio arterial (exemplo mostrado em GJ).

Além das fendas, alguns dos capilares mais porosos (p. ex., os capilares dos rins e intestinos) contêm fenestrações com 20 a 100 nm de largura, enquanto outros capilares (p. ex., os capilares do fígado) possuem um endotélio descontínuo (Fig. 17.27). As fenestrações e o endotélio descontínuo permitem a passagem de moléculas demasiadamente grandes para passar pelas fendas intercelulares do endotélio.

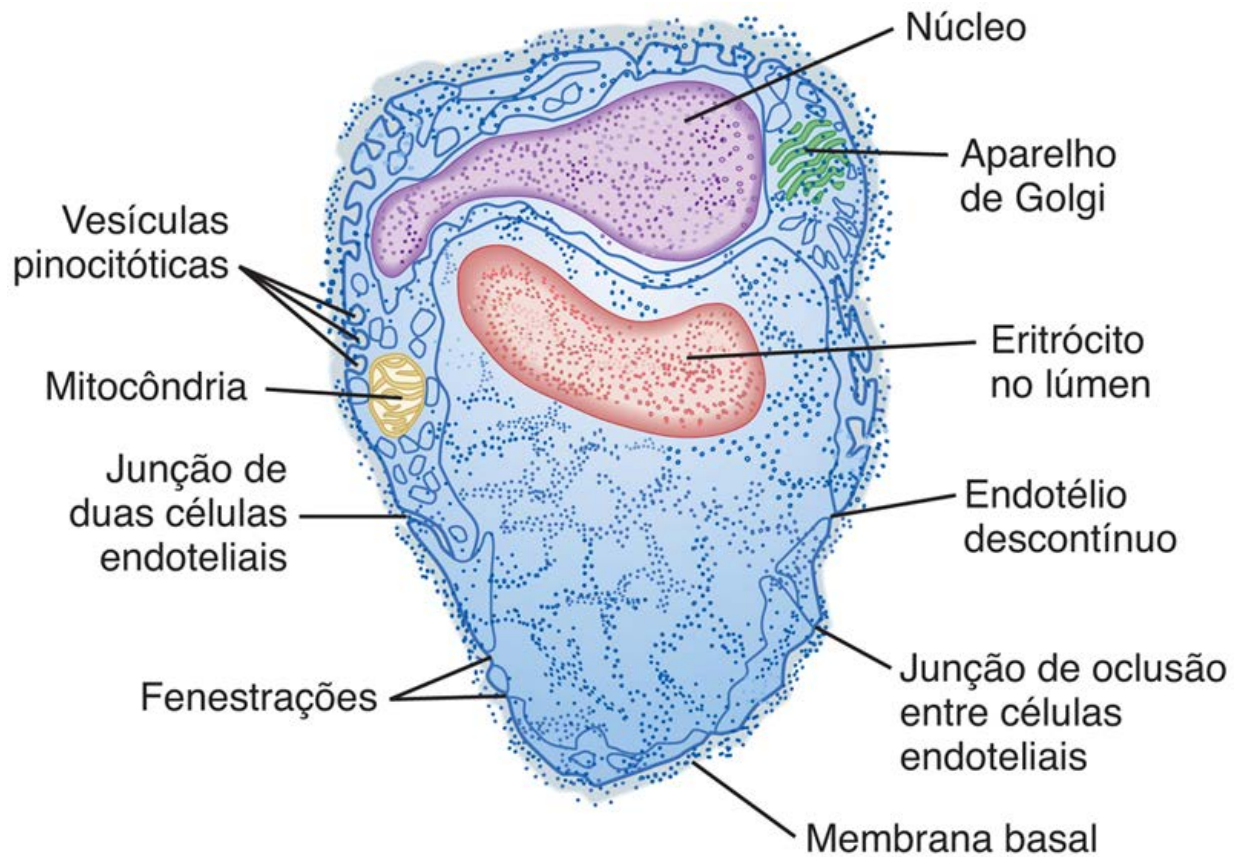


FIG. 17.27 Ilustração da micrografia eletrônica da secção transversal de um capilar.

A direção e a magnitude do movimento de água através da parede capilar podem ser estimadas como uma soma algébrica das pressões hidrostática e osmótica presentes através da parede. Um aumento da pressão hidrostática intracapilar favorece o movimento do fluido do interior dos vasos para o espaço intersticial, enquanto um aumento da concentração de partículas osmoticamente ativas no interior dos vasos favorece o movimento do fluido do espaço intersticial para o interior dos vasos (Fig. 17.28).

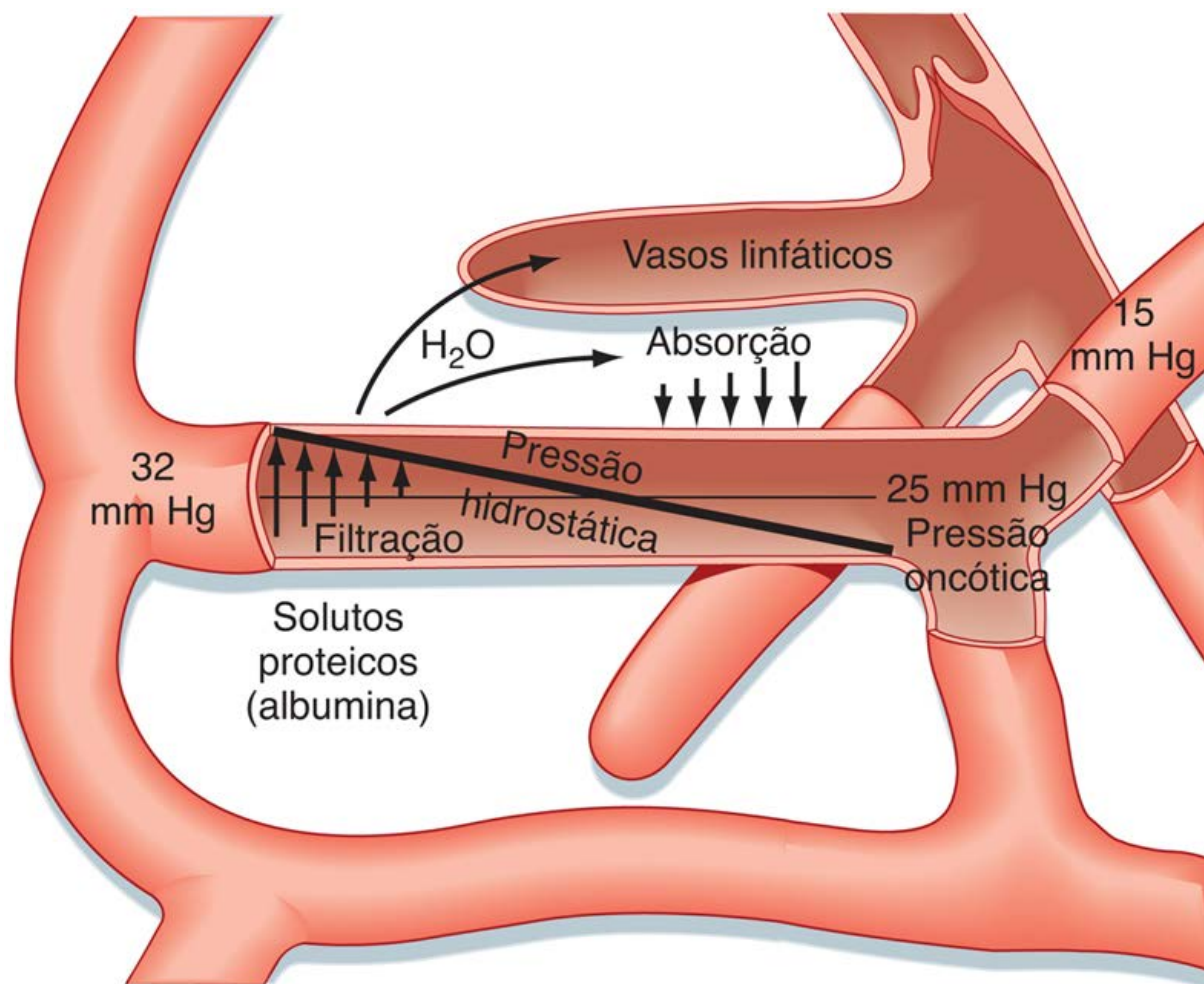


FIG. 17.28 Representação esquemática dos fatores responsáveis pela filtração e pela absorção na parede capilar e pela formação da linfa.

Forças Hidrostáticas

A pressão hidrostática (pressão arterial) no interior dos capilares não é constante. Ela depende das pressões arterial e venosa, bem como da resistência pré-capilar (nas arteríolas) e da resistência pós-capilar (nas vênulas e nas pequenas veias). Um aumento das pressões arterial e venosa eleva a pressão hidrostática capilar, enquanto uma redução das pressões arterial e venosa produz o efeito inverso. Um aumento da resistência arteriolar ou do fechamento das artérias reduz a pressão capilar, enquanto uma resistência maior ao fluxo nas vênulas e veias aumenta a pressão capilar.

A pressão hidrostática é a principal força na filtração capilar. Uma determinada alteração na P_v produz um efeito maior na pressão hidrostática capilar do que a mesma alteração na P_a . Cerca de 80% do aumento da P_v é transmitido de volta para os capilares.

A pressão hidrostática capilar (P_c) varia de tecido para tecido. Os valores médios, obtidos a partir de medições diretas na pele humana, são de aproximadamente 32 mmHg na extremidade arterial dos capilares e de cerca de 15 mmHg na extremidade venosa dos capilares, no nível do coração (Fig. 17.28). Como discutido anteriormente, quando a pessoa está em pé, a pressão hidrostática aumenta nas pernas e diminui na cabeça.

A pressão tecidual ou, mais especificamente, a pressão do fluido intersticial (P_i) do lado de fora dos capilares opõe-se à filtração capilar. A diferença entre P_c e P_i constitui a força motriz da filtração. Normalmente, a P_i é próxima de zero, e a P_c , portanto, é essencialmente a força motriz hidrostática.

Forças Osmóticas

O principal fator que restringe a perda de fluido dos capilares é a pressão osmótica das proteínas plasmáticas (como a albumina). Essa pressão osmótica é denominada pressão coloidosmótica ou pressão oncótica (π_p). A pressão osmótica total do plasma é de aproximadamente 6.000 mmHg (refletindo a presença de eletrólitos e de outras pequenas moléculas, bem como das proteínas plasmáticas), enquanto a pressão oncótica é de aproximadamente 25 mmHg. Esse baixo nível da pressão oncótica é um fator importante na troca de fluido através do capilar, visto que as proteínas plasmáticas estão essencialmente confinadas no espaço intravascular, enquanto os eletrólitos têm concentrações praticamente iguais em ambos os lados do endotélio capilar. A permeabilidade relativa do soluto pela água influencia a magnitude efetiva da pressão osmótica. O coeficiente de reflexão (σ) é o impedimento relativo à passagem de uma substância através da membrana capilar. O coeficiente de reflexão da água é 0, e o da albumina (à qual o endotélio é essencialmente impermeável) é 1. Os solutos filtráveis possuem coeficientes de reflexão entre 0 e 1. Além disso, tecidos diferentes possuem coeficientes de reflexão

diferentes para a mesma molécula. Portanto, o movimento de um determinado soluto através da parede endotelial varia de acordo com o tecido. A pressão oncótica efetiva do plasma (π_p) é definida pela seguinte equação (Cap. 1):

$$\pi_p = \sigma R T C_p \quad \text{Equação 17.19}$$

onde

σ = coeficiente de reflexão

R = constante do gás

T = temperatura em graus Kelvin

C_p = concentração de soluto no plasma

A albumina é a proteína plasmática mais importante na determinação da pressão oncótica. O seu peso molecular é de 69.000 D. A albumina exerce uma força osmótica maior do que se imagina exclusivamente em função de sua concentração no plasma e, por essa razão, não pode ser completamente substituída por substâncias inertes de mesmo tamanho molecular, como a dextrana. Essa força osmótica adicional torna-se desproporcionalmente grande em altas concentrações de albumina (como no plasma), e essa força é fraca a inexistente em soluções diluídas de albumina (como no líquido intersticial). A razão para essa atividade da albumina está na sua carga negativa com o pH sanguíneo normal, e na atração e retenção de cátions (principalmente Na^+) no compartimento vascular (efeito Gibbs-Donnan).



Na clínica

Na posição em pé por tempo prolongado, especialmente quando associada à elevação da P_v nas pernas (como aquela causada pela gravidez e por insuficiência cardíaca congestiva), a filtração nos capilares aumenta muito, excedendo a capacidade do sistema linfático de remover o filtrado do espaço intersticial e, desse modo, levando à formação de edema.

A concentração de proteínas plasmáticas pode mudar em vários estados patológicos e, conseqüentemente, alterar a força osmótica e a movimentação de fluidos através da membrana capilar. A concentração de proteínas no plasma aumenta nas condições de desidratação (p. ex., privação hídrica, sudorese prolongada, vômitos intensos, diarreia). Nessas condições, menos água se move pela força osmótica dos tecidos para o compartimento vascular, reduzindo, assim, o volume do fluido intersticial. Por outro lado, a concentração de proteínas no plasma é reduzida na presença de algumas doenças renais, devido à sua perda na urina, podendo ocorrer a formação de edema.

Quando a lesão capilar é extensa, como no caso de queimaduras graves, o fluido intravascular e a proteína plasmática vazam para o espaço intersticial dos tecidos lesionados. A proteína que escapa do lúmen do vaso aumenta a pressão oncótica do fluido intersticial. Essa maior força osmótica do lado de fora dos capilares resulta em uma perda adicional de fluido e, possivelmente, em desidratação grave.

Equilíbrio entre as Forças Hidrostática e Osmótica

A relação entre a pressão hidrostática e a pressão oncótica e a função dessas forças na regulação da passagem de fluido através do endotélio capilar foram explicadas por Frank Starling em 1896. Essa relação constitui a hipótese de Starling, que pode ser expressa da seguinte maneira:

$$Q_f = k \left[(P_c - P_i) - (\pi_p - \pi_i) \right] \quad \text{Equação 17.20}$$

onde

Q_f = movimento do fluido

k = constante de filtração para a membrana capilar

P_c = pressão hidrostática capilar

P_i = pressão hidrostática do fluido intersticial

π_p = pressão oncótica plasmática

π_i = pressão oncótica do fluido intersticial

A filtração ocorre quando a soma algébrica é positiva; a absorção ocorre quando ela é negativa.

Tradicionalmente, acreditava-se que a filtração ocorresse na extremidade arterial do capilar, e a absorção, em sua extremidade venosa em razão do gradiente de pressão hidrostática ao longo do capilar. Essa situação é válida para um capilar idealizado (Fig. 17.28). Entretanto, em capilares com boa perfusão, a vasoconstrição arteriolar pode reduzir a P_c de tal modo que a absorção na extremidade arteriolar ocorra de forma transitória. Na ocorrência de uma vasoconstrição contínua, a absorção diminui com o tempo porque a P_i aumenta. Em alguns leitos vasculares (p. ex., o glomérulo renal), a pressão hidrostática no capilar é suficientemente elevada para provocar a filtração em toda a extensão do capilar. Em outros leitos vasculares (p. ex., a mucosa intestinal), as forças hidrostática e oncótica são tais que a absorção ocorre ao longo de todo o capilar.

No estado estável, a P_a , a P_v , a resistência pós-capilar, as pressões hidrostática e oncótica do fluido intersticial, e a pressão oncótica do plasma são relativamente constantes. Portanto, no estado normal, a filtração e a absorção na parede capilar são bem equilibradas. Entretanto, uma alteração na resistência pré-capilar influencia o movimento de fluido através da parede capilar. A vasoconstrição reduz a filtração efetiva, enquanto a vasodilatação aumenta a filtração.



Na clínica

Nos pulmões, a pressão hidrostática capilar média é de apenas aproximadamente 8 mmHg (Cap. 22). Como a pressão oncótica plasmática é de 25 mmHg e a pressão do fluido intersticial nos pulmões é de aproximadamente 15 mmHg, a força efetiva favorece ligeiramente a absorção efetiva (i. e., o fluido sai do espaço intersticial). Apesar da absorção efetiva, há formação de linfa pulmonar. Essa linfa consiste no fluido retirado osmoticamente dos capilares pela pequena quantidade de proteína plasmática que escapa pelo endotélio capilar. Em condições patológicas, como na insuficiência do ventrículo esquerdo ou na estenose da válvula mitral, a pressão hidrostática capilar pulmonar pode exceder a pressão oncótica plasmática. Quando isso ocorre, pode ocorrer edema pulmonar, uma condição em que o fluido excessivo acumula-se no interstício pulmonar. Esse acúmulo de fluido interfere seriamente na troca gasosa nos pulmões.

Coeficiente de Filtração Capilar

A taxa de movimentação de fluidos (Q_f) através da membrana capilar não depende apenas da soma algébrica das forças hidrostáticas e osmóticas no endotélio (ΔP), mas também da área (A_m) da parede do capilar disponível para filtração, da distância (Δx) através da parede capilar, da viscosidade (η) do filtrado, e da constante de filtração (k) da membrana. Esses fatores podem ser expressos da seguinte maneira:

$$Q_f = k A_m \Delta P / \eta \Delta x \quad \text{Equação 17.21}$$

Essa expressão, que descreve o fluxo de fluidos pelos poros da membrana, é essencialmente a lei de Poiseuille para fluxos através de um determinado tubo.

Como a espessura da parede capilar e a viscosidade do filtrado são relativamente constantes, elas podem ser incluídas na constante de filtração k . Se a área da membrana capilar não for conhecida, pode ser expressa por unidade de peso de tecido. Consequentemente, a equação pode ser simplificada como:

$$Q_f = k_t \Delta P \quad \text{Equação 17.22}$$

onde k_t é o coeficiente de filtração capilar para um determinado tecido e as unidades para Q_f são expressas em mililitros por minuto por 100 g de tecido.

Em qualquer tecido, o coeficiente de filtração por unidade de área de superfície capilar, e por conseguinte a permeabilidade capilar, não é alterado pelas diversas condições fisiológicas, como dilatação arteriolar e distensão capilar, ou por condições adversas como hipóxia, hipercapnia ou pH reduzido. Quando os capilares são lesados (como por toxinas ou queimaduras graves), quantidades significativas de fluido e proteína vazam dos capilares para o espaço intersticial. Esse aumento da permeabilidade capilar reflete-se por um aumento no coeficiente de filtração.

Como a permeabilidade capilar é constante em condições normais, pode-se utilizar o coeficiente de filtração para determinar o número relativo de capilares abertos (i. e., a área de superfície capilar disponível para filtração no tecido). Por exemplo, o aumento da atividade metabólica do músculo esquelético em contração relaxa os vasos pré-capilares de resistência e, consequentemente, abre mais capilares. Esse processo, chamado de recrutamento capilar, aumenta a área de superfície de filtração.

Distúrbios no Equilíbrio Hidrostático-Osmótico

As alterações relativamente pequenas na P_a podem ter pouco efeito sobre a filtração. As variações da pressão podem ser contrabalançadas com os ajustes nos vasos pré-capilares de resistência (autorregulação; Cap. 18), de modo que a pressão

hidrostática permaneça constante nos capilares abertos. Entretanto, uma grande redução na $\bar{P}_a$ normalmente evoca a constrição arteriolar mediada pelo sistema nervoso simpático. Essa resposta pode ocorrer na hemorragia e geralmente manifesta-se acompanhada por uma queda da P_v . Essas alterações reduzem a pressão hidrostática capilar. Entretanto, a redução da pressão arterial na hemorragia provoca uma redução do fluxo sanguíneo (e, conseqüentemente, do suprimento de O_2) para o tecido, resultando no acúmulo de metabólitos vasodilatadores e no relaxamento das arteríolas. O relaxamento dos vasos pré-capilares é atribuído também à pressão transmural reduzida (autorregulação; Cap. 18). Conseqüentemente, a absorção predomina sobre a filtração, e o fluido desloca-se do interstício para o capilar. Essas respostas à hemorragia constituem um dos mecanismos compensatórios utilizados pelo corpo para restaurar o volume sanguíneo (Cap. 19).

O aumento apenas da P_v , como ocorre nos pés quando a pessoa se põe de pé, elevaria a pressão capilar e melhoraria a filtração. Entretanto, o aumento da pressão transmural fecha os vasos pré-capilares (mecanismo miogênico; Cap. 18) e, por conseguinte, o coeficiente de filtração capilar na realidade diminui. Essa redução da superfície capilar disponível para a filtração evita que grandes quantidades de fluido deixem os capilares e adentrem o espaço intersticial.

Em uma pessoa saudável, o coeficiente de filtração (k_f) para todo o corpo é de aproximadamente 0,006 mL/minuto/100 g de tecido/mmHg. Em um homem de 70 kg, uma elevação de 10 mmHg da P_v durante 10 minutos aumentaria a filtração dos capilares em 420 mL. Normalmente, não há formação de edema porque os vasos linfáticos devolvem o fluido ao compartimento vascular. Quando há formação de edema, ele normalmente aparece nas partes dependentes do corpo, onde a pressão hidrostática é maior, mas a sua localização e magnitude são determinadas também pelo tipo de tecido. Os tecidos frouxos, como o tecido subcutâneo em torno dos olhos ou do escroto, são mais propensos do que os tecidos firmes, como os de um músculo, ou as estruturas encapsuladas, como a de um rim, a coletar maiores quantidades de fluido intersticial.

Pinocitose

Algumas transferências de substâncias através da parede capilar podem ocorrer em pequenas vesículas pinocitóticas. Essas vesículas (Figs. 17.26 e 17.27), formadas pelo pinçamento da membrana celular endotelial, podem pegar as substâncias de um lado da parede capilar, deslocá-las pela célula por meio de energia cinética e depositar seu conteúdo do outro lado. Esse processo denomina-se transcitose. A quantidade de material transportado dessa maneira é muito pequena em relação àquela movimentada por difusão. Entretanto, a pinocitose pode ser responsável pelo movimento de grandes (30 nm) moléculas insolúveis em lipídeos entre o sangue e o fluido intersticial. O número de vesículas pinocitóticas presentes no endotélio varia entre os tecidos (quantidade nos músculos > quantidade no pulmão > quantidade no encéfalo), e o número aumenta da extremidade arterial para a extremidade venosa do capilar.

Sistema Linfático

Os vasos terminais do sistema linfático consistem em uma rede fechada e amplamente distribuída de capilares linfáticos permeáveis. Esses capilares linfáticos assemelham-se aos capilares sanguíneos, mas há duas diferenças importantes: não existem junções de oclusão entre as células endoteliais, e os vasos linfáticos são ancorados ao tecido conjuntivo circundante por finos filamentos. Com a contração muscular, esses finos filamentos puxam os vasos linfáticos para os espaços abertos entre as células endoteliais, permitindo a entrada de proteínas e de grandes partículas nos vasos linfáticos. Os capilares linfáticos drenam para os vasos maiores que acabam por adentrar as veias subclávias direita e esquerda, onde se conectam com as respectivas veias jugulares internas.

Somente a cartilagem, os ossos, o epitélio e os tecidos do sistema nervoso central são destituídos de vasos linfáticos. Esses vasos retornam o filtrado plasmático dos capilares para a circulação. Essa tarefa é realizada por meio da pressão tecidual e facilitada pela atividade intermitente do músculo esquelético, pelas contrações dos vasos linfáticos e por um extenso sistema de válvulas unidirecionais. Nesse sentido, os vasos linfáticos assemelham-se a veias, embora os maiores vasos linfáticos possuam paredes mais finas do que as respectivas veias e contenham apenas uma pequena quantidade de tecido elástico e músculo liso.

O volume de fluido transportado através dos vasos linfáticos em um intervalo de 24 horas é aproximadamente igual ao volume total de plasma do corpo. Os vasos linfáticos devolvem todas as proteínas filtradas ao sangue; essas proteínas são responsáveis por aproximadamente um quarto ou pela metade das proteínas plasmáticas que circulam no sangue. Os vasos linfáticos são o único meio pelo qual a proteína que sai do compartimento vascular pode ser devolvida ao sangue. A difusão reversa efetiva da proteína para os capilares não pode ocorrer contra o grande gradiente de concentração proteica. Se não fossem removidas pelos vasos linfáticos, as proteínas se acumulariam no fluido intersticial e agiriam como uma força oncótica que removeria o fluido dos capilares sanguíneos, produzindo edema.

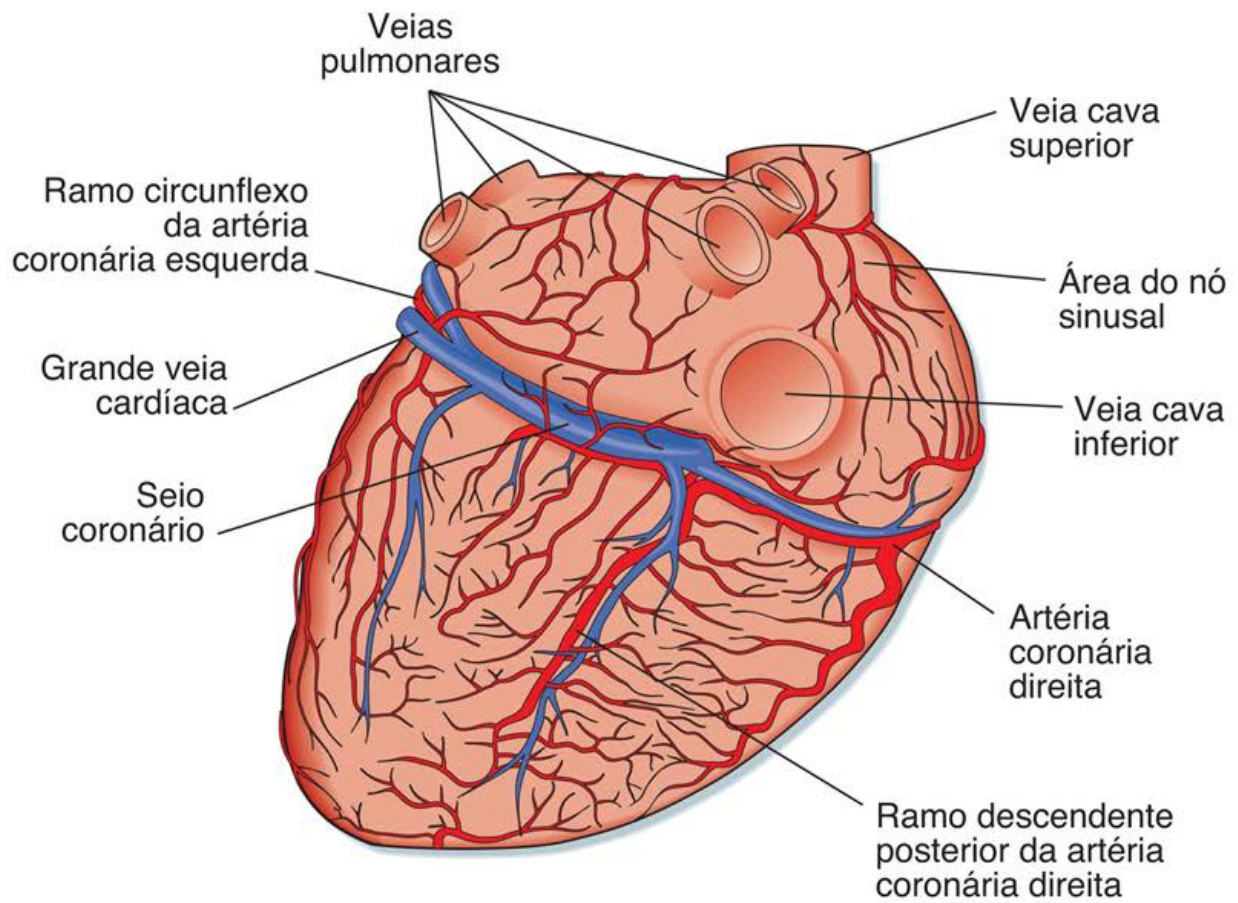
Além de devolver o fluido e a proteína ao leito vascular, o sistema linfático filtra a linfa nos linfonodos e remove partículas estranhas, como bactérias. O maior vaso linfático, o ducto torácico, não apenas drena as extremidades inferiores, mas também retorna a proteína perdida através dos capilares hepáticos permeáveis. Além disso, o ducto torácico transporta substâncias absorvidas a partir do trato gastrointestinal. A principal substância é a gordura em forma de quilomícrons.

O fluxo linfático varia consideravelmente. O fluxo do músculo esquelético em repouso é quase nulo e aumenta durante o exercício na proporção do grau de atividade muscular. Esse aumento ocorre por meio de qualquer mecanismo que aumenta a taxa de filtração capilar sanguínea; esses mecanismos incluem o aumento da pressão capilar ou da permeabilidade e a redução da pressão oncótica plasmática. Quando o volume do fluido intersticial excede a capacidade de drenagem dos vasos linfáticos, ou quando os vasos linfáticos estão bloqueados, o fluido acumula-se e dá origem ao edema clínico.

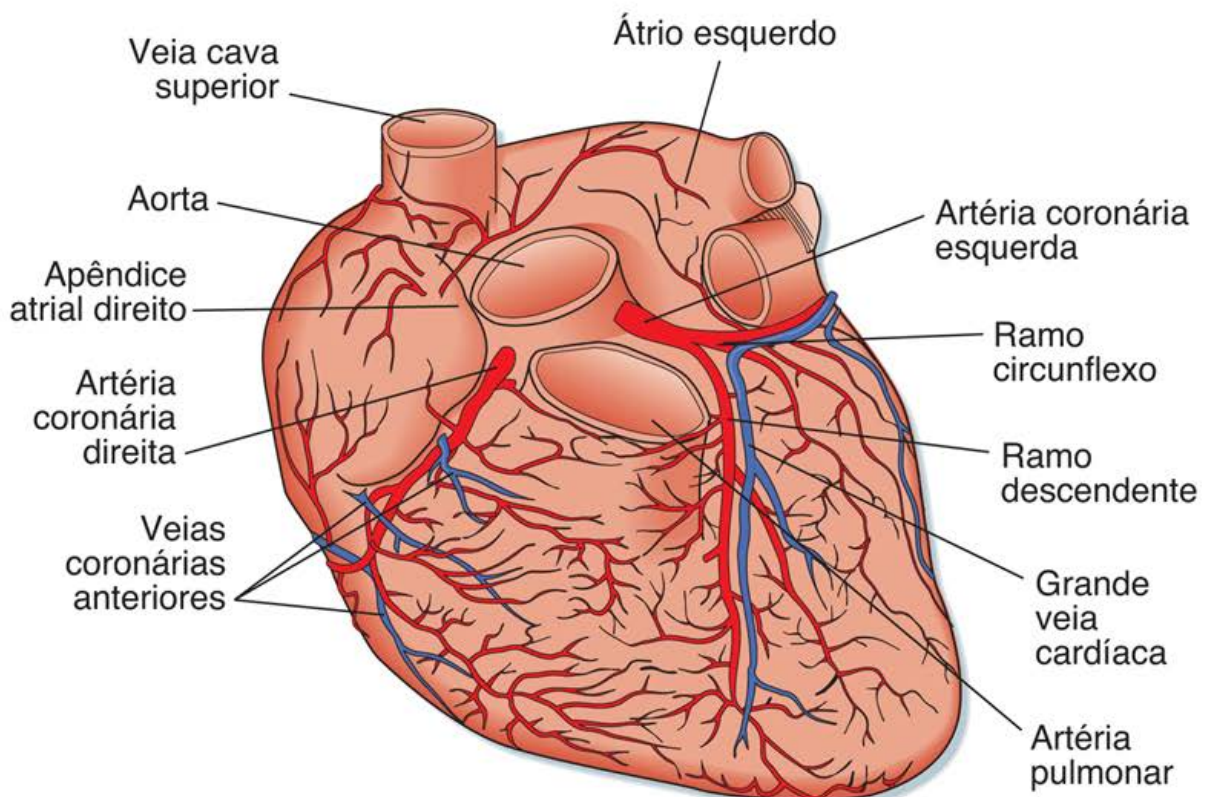
Circulação Coronariana

Anatomia Funcional dos Vasos Coronarianos

As artérias coronárias direita e esquerda originam-se na raiz da aorta, por trás das cúspides direita e esquerda da válvula aórtica, respectivamente. Essas artérias fornecem todo o suprimento sanguíneo para o miocárdio. A artéria coronária direita alimenta principalmente o ventrículo e o átrio direitos. A artéria coronária esquerda, que se divide próximo à sua origem nos ramos descendente anterior e circunflexo, alimenta principalmente o ventrículo e o átrio esquerdos. Há uma sobreposição entre as regiões alimentadas pelas artérias esquerda e direita. Nos seres humanos, a artéria coronária direita é dominante (supre a maior parte do miocárdio) em aproximadamente 50% das pessoas. A artéria coronária esquerda é dominante em outros 20%, e o fluxo produzido por cada artéria principal é quase igual nos 30% restantes. A [Figura 17.29](#) ilustra a distribuição epicárdica das artérias e veias coronárias.



VISTA POSTERIOR



VISTA ANTERIOR

FIG. 17.29 Ilustrações das superfícies anterior e posterior do coração com a descrição da localização e da distribuição dos principais vasos coronários.

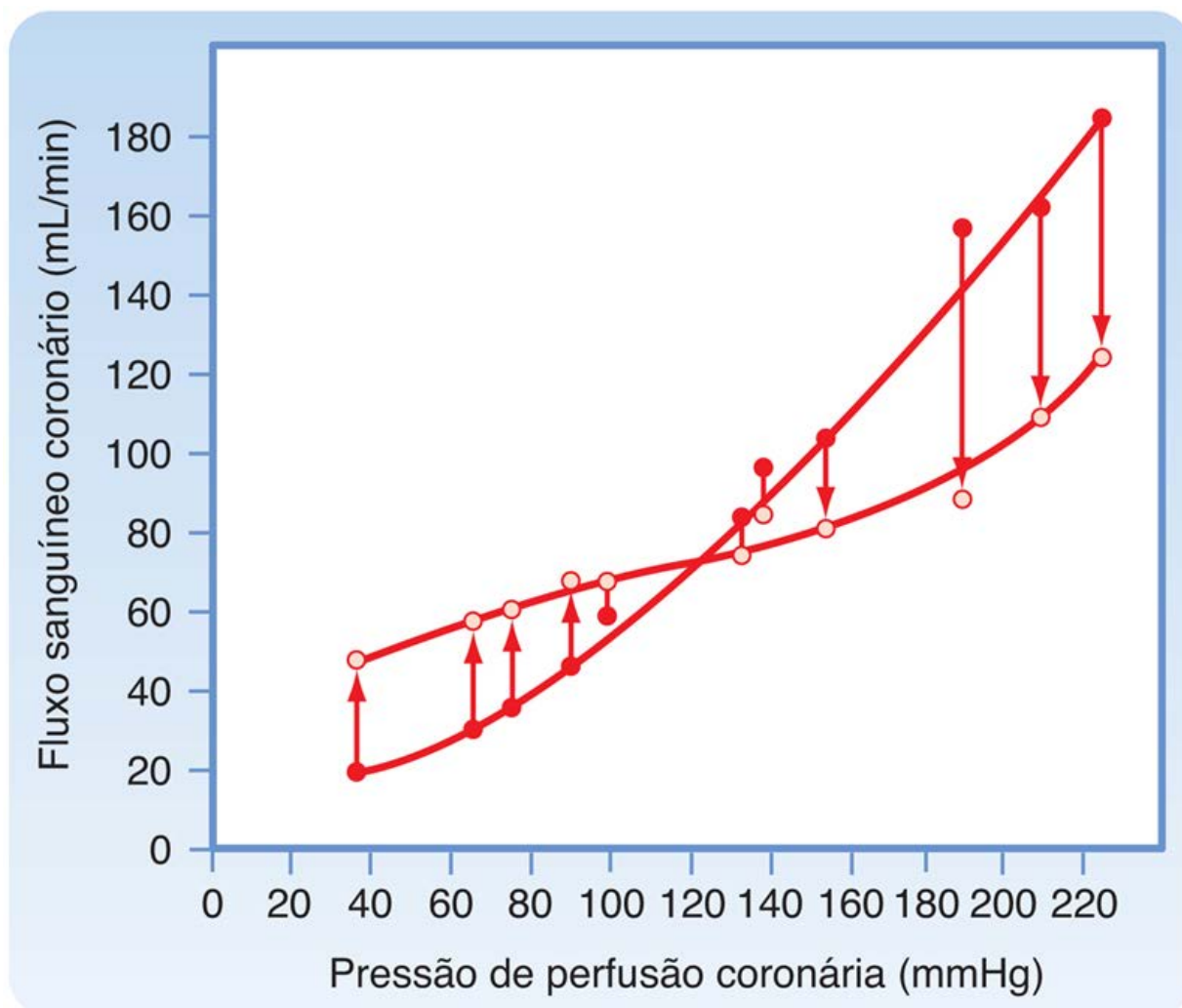


FIG. 17.30 Relações Pressão-Fluxo no Leito Vascular Coronário. Com a pressão aórtica mantida em nível constante, o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a pressão de perfusão das artérias coronárias aumentaram ou diminuíram abruptamente em relação ao nível de controle, indicado pelo ponto em que as duas linhas se cruzam. Os círculos fechados representam os fluxos resultantes imediatamente após a variação da pressão de perfusão; os círculos abertos representam os fluxos em estado estável nas novas pressões. O fluxo tende a retornar ao nível de controle (autorregulação do fluxo sanguíneo), uma condição muito proeminente na faixa intermediária de pressão (≈ 60 a 180 mmHg). (Extraído de Berne RM, Rubio R. Coronary circulation. Em Page E, ed. Handbook of Physiology: Section 2: The Cardiovascular System: The Heart. Vol 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979.)

O sangue arterial coronariano passa pelos leitos capilares e sua maior parte retorna para o átrio direito através do seio coronário. Das artérias coronárias, as artérias epicárdicas são as maiores (2 a 5 mm de diâmetro), as grandes arteríolas são de tamanho médio (0,5 a 1 mm de diâmetro) e as pequenas arteríolas são as menores ($< 0,1$ mm de diâmetro). Parte do sangue venoso coronário alcança o átrio direito por meio das veias coronárias anteriores. Além disso, comunicações vasculares ligam diretamente os vasos miocárdicos às câmaras cardíacas; essas comunicações são os vasos arteriossinuosoidais, arterioluminais e tebesianos. Os canais arteriossinuosoidais consistem em pequenas artérias ou arteríolas que perdem a sua estrutura arterial ao penetrar nas paredes das câmaras, onde se dividem em seios irregulares revestidos por endotélio. Esses seios formam anastomose com outros seios e com os capilares, e se comunicam com as câmaras cardíacas. Os vasos arterioluminais são pequenas artérias ou arteríolas que se abrem diretamente para os átrios e ventrículos. Os vasos tebesianos são pequenas veias que conectam os leitos capilares diretamente às câmaras cardíacas e também se comunicam com as veias cardíacas. Todos os minúsculos vasos do miocárdio comunicam-se na forma de um extenso plexo de vasos subendocárdicos. Entretanto, o miocárdio não recebe um fluxo sanguíneo nutricional significativo diretamente das câmaras cardíacas.

Fatores que Influenciam o Fluxo Sanguíneo Coronário

Fatores Físicos

O fator primário responsável pela perfusão do miocárdio é a pressão aórtica. Alterações na pressão aórtica geralmente evocam mudanças direcionais paralelas no fluxo sanguíneo coronário. Essa condição é causada em parte por alterações na pressão de perfusão coronariana. Entretanto, o principal fator na regulação do fluxo sanguíneo coronário é a alteração na resistência arteriolar provocada por mudanças na atividade metabólica do coração. Quando a atividade metabólica do coração aumenta, a resistência coronária diminui; quando o metabolismo cardíaco diminui, a resistência coronária aumenta (Cap. 18).

O fluxo sanguíneo do coração é autorregulado. Se uma artéria coronária canulada é perfundida por sangue vindo de um reservatório com pressão controlada, a pressão de perfusão pode ser alterada sem variação da pressão aórtica e do trabalho cardíaco. O experimento descrito na [Figura 17.31](#) mostra a relação entre o fluxo sanguíneo inicial e o fluxo sanguíneo em estado estável. Trata-se de um exemplo de autorregulação do fluxo sanguíneo, a qual é mediada por um mecanismo mio gênico nas grandes e pequenas arteríolas ([Cap. 18](#)). A atividade metabólica do músculo cardíaco nas pequenas arteríolas e no endotélio modula a autorregulação. A circulação coronária ajusta as resistências seriais no interior dos microvasos, adaptando, assim, o fluxo sanguíneo às demandas de O_2 . Os mecanismos de reflexo barorreceptor mantêm a pressão arterial dentro de limites restritos. Consequentemente, as alterações no fluxo sanguíneo são causadas principalmente por modificações no diâmetro dos vasos coronários de resistência em resposta às demandas metabólicas do coração.

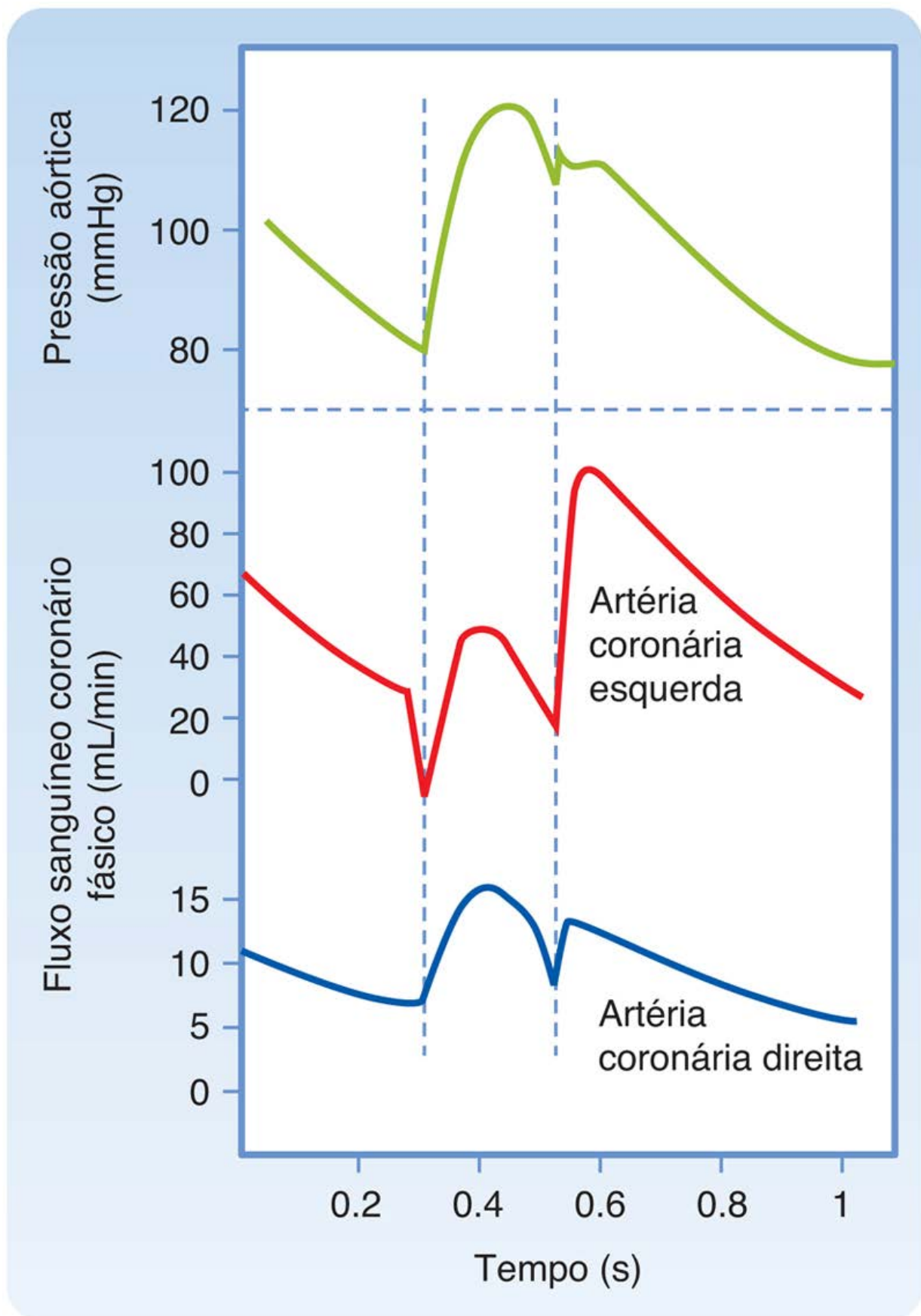


FIG. 17.31 Comparação do Fluxo Sanguíneo Coronário Fásico nas Artérias Coronárias Esquerda e Direita. A compressão extravascular é tão grande durante o início da sístole ventricular que a direção do fluxo sanguíneo nas grandes artérias coronárias que suprem o ventrículo esquerdo é brevemente invertida. O influxo máximo na artéria coronária esquerda ocorre no início da diástole, quando os ventrículos relaxam e a compressão extravascular dos vasos coronários é praticamente inexistente. Após uma inversão inicial no começo da sístole, o fluxo sanguíneo na artéria coronária esquerda acompanha a pressão aórtica até o início da diástole, elevando-se, então, bruscamente e depois caindo lentamente à medida que a pressão aórtica cai durante o restante da diástole.

Além de produzir a pressão que move o sangue pelos vasos coronários, o coração também afeta o seu suprimento sanguíneo pelo efeito compressivo (compressão extravascular) do miocárdio que se contrai sobre os seus próprios vasos

sanguíneos. A [Figura 17.31](#) mostra os padrões de fluxo nas artérias coronárias esquerda e direita. No ventrículo esquerdo, a pressão de perfusão coronária é a diferença entre a pressão diastólica aórtica e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

A pressão do miocárdio ventricular esquerdo (pressão no interior da parede do ventrículo esquerdo) é mais alta próximo ao endocárdio e mais baixa próximo ao epicárdio. Esse gradiente de pressão normalmente não impede o fluxo sanguíneo endocárdico porque o maior fluxo sanguíneo para o endocárdio durante a diástole compensa o maior fluxo sanguíneo para o epicárdio durante a sístole. As medições do fluxo sanguíneo coronário indicam que as metades epicárdica e endocárdica do ventrículo esquerdo recebem aproximadamente o mesmo nível de fluxo sanguíneo em condições normais. Como a compressão extravascular é maior na superfície endocárdica do ventrículo, a igualdade entre fluxo sanguíneo epicárdico e endocárdico indica que o tônus dos vasos endocárdicos de resistência é menor do que o dos vasos epicárdicos.



Na clínica

A resistência extravascular mínima e a ausência de trabalho do ventrículo esquerdo durante a diástole podem ser utilizadas para melhorar a perfusão miocárdica em pacientes com lesão no miocárdio e pressão arterial baixa. Em um método chamado de contrapulsão, um balão inflável é inserido na aorta torácica através de uma artéria femoral. O balão é inflado a cada diástole ventricular e desinflado a cada sístole. Esse procedimento aumenta o fluxo sanguíneo coronário durante a diástole mediante a elevação da pressão diastólica no momento em que a resistência extravascular coronária está em seu ponto mais baixo, além de reduzir as demandas de energia cardíaca mediante a redução da pressão aórtica (pós-carga) durante a ejeção ventricular.

O padrão de fluxo na artéria coronária direita é semelhante ao da artéria coronária esquerda ([Fig. 17.31](#)). Diferentemente do ventrículo esquerdo, a inversão do fluxo sanguíneo não ocorre no ventrículo direito no início da sístole porque a pressão no fino ventrículo direito é menor durante a sístole. Assim, o fluxo sanguíneo sistólico constitui uma proporção muito maior de influxo coronário total do que na artéria coronária esquerda.

É possível observar facilmente até que ponto a compressão extravascular restringe o influxo coronário durante uma parada cardíaca abrupta em diástole ou pela indução da fibrilação ventricular. A [Figura 17.32A](#) descreve o fluxo coronário esquerdo médio quando um vaso foi perfundido com sangue sob pressão constante oriunda de um reservatório. Quando a fibrilação ventricular foi induzida eletricamente, o fluxo sanguíneo aumentou de forma imediata e substancial. Um subsequente aumento na resistência coronária por um período de vários minutos reduziu o fluxo sanguíneo a um nível abaixo daquele que existia antes da indução da fibrilação ventricular ([Fig. 17.32B](#), pouco antes da estimulação dos gânglios estrelados).

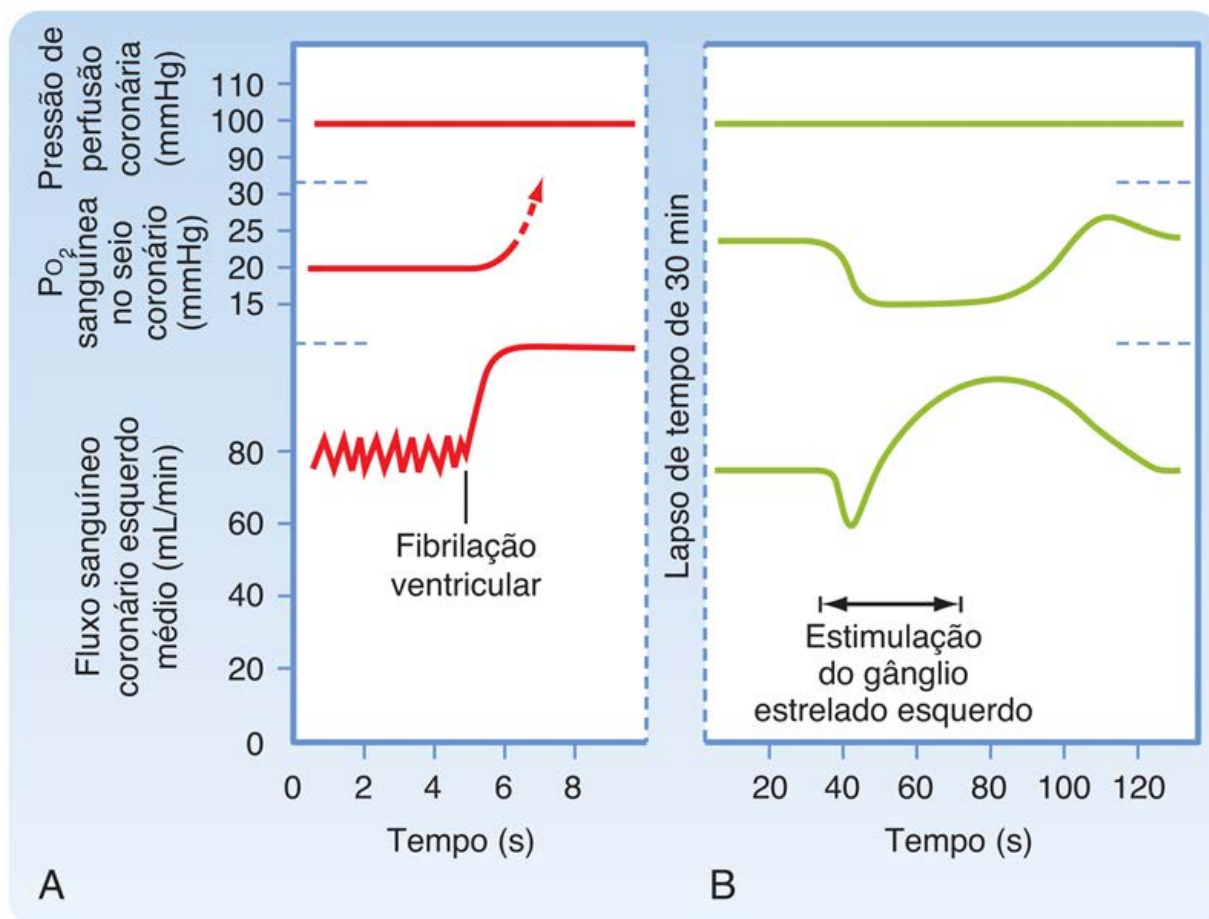


FIG. 17.32 A, Revelação do efeito restritivo da sístole ventricular sobre o fluxo sanguíneo coronário médio pela indução de fibrilação ventricular durante a perfusão da artéria coronária esquerda em pressão constante. Com o início da fibrilação ventricular, o fluxo sanguíneo coronário aumenta abruptamente porque a compressão extravascular cessa. O fluxo, então, retorna gradativamente a níveis quase sempre inferiores ao nível em que se encontrava antes da fibrilação. Esse aumento da resistência coronária que ocorre apesar da remoção da compressão extravascular demonstra a capacidade do coração de ajustar o seu fluxo para atender às demandas de energia. B, Efeito da estimulação do nervo cardíaco simpático sobre o fluxo sanguíneo coronário e a tensão de O_2 sanguíneo (PO_2) no seio coronário em um coração fibrilado durante a perfusão da artéria coronária esquerda em pressão constante. (Berne RM. Observações não publicadas.)

Quando a pressão diastólica nas artérias coronárias é anormalmente baixa (como na hipotensão grave, na oclusão parcial das artérias coronárias ou na estenose aórtica grave), a relação entre os fluxos sanguíneos endocárdico e epicárdico caem a um valor inferior a 1. Essa relação indica que o fluxo sanguíneo para as regiões endocárdicas está mais prejudicado do que o fluxo para as regiões epicárdicas do ventrículo. Existe também um aumento do gradiente de ácido láctico no miocárdio e das concentrações de adenosina miocárdica do epicárdio para o endocárdio. Por essa razão, os danos no miocárdio observados na doença cardíaca aterosclerótica (p. ex., após a oclusão coronária) são maiores na parede interna do ventrículo esquerdo.

A taquicardia e a bradicardia geram um duplo efeito no fluxo sanguíneo coronário. Uma alteração na frequência cardíaca altera principalmente a diástole. Na taquicardia, o tempo de duração da sístole, e consequentemente o restrito período de influxo, aumenta. Entretanto, esse efeito mecânico é sobrepujado pela dilatação dos vasos coronários de resistência associada ao aumento da atividade metabólica do coração, que apresenta batimentos mais rápidos. Na bradicardia, ocorre o oposto: O influxo coronário é menos restrito (mais tempo em diástole), assim como as demandas metabólicas (O_2) do miocárdio.

Fatores Neurais e Neuro-Humorais

A estimulação dos nervos simpáticos cardíacos aumenta acentuadamente o fluxo sanguíneo coronário. Entretanto, o aumento do fluxo está associado a um aumento da frequência cardíaca e a uma sístole mais forte. A contração mais forte e a taquicardia tendem a restringir o fluxo coronário. O aumento da atividade metabólica do miocárdio, no entanto, tende a dilatar os vasos coronários de resistência. O aumento do fluxo sanguíneo coronário provocado pela estimulação do nervo simpático cardíaco reflete a soma desses fatores. No coração perfundido em que o efeito mecânico da compressão extravascular é eliminado por parada cardíaca ou fibrilação ventricular, geralmente se observa uma vasoconstrição coronária inicial. Após essa vasoconstrição inicial, o efeito metabólico provoca uma vasodilatação (Fig. 17.32B).

Além disso, quando o bloqueio do receptor β -adrenérgico elimina os efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos, a ativação dos nervos simpáticos cardíacos aumenta a resistência coronária. Essas observações indicam que a ação direta das fibras nervosas simpáticas sobre os vasos coronários de resistência é a vasoconstrição.

Tanto os receptores α -adrenérgicos (constritores) quanto os receptores β -adrenérgicos (dilatadores) estão presentes nos vasos coronários. Os vasos coronários de resistência também participam dos reflexos barorreceptores e quimiorreceptores, e o tônus constritor simpático das arteríolas coronárias pode ser modulado por tais reflexos. Todavia, a resistência coronária está predominantemente sob controle local não neural.

A estimulação do nervo vago causa uma ligeira dilatação dos vasos coronários de resistência, e a ativação dos quimiorreceptores carotídeos e aórticos pode provocar uma leve redução na resistência coronária por meio dos nervos vagos que inervam o coração. A insuficiência de uma estimulação vagal forte para aumentar o fluxo sanguíneo coronário não se deve à ausência de receptores muscarínicos nos vasos coronários de resistência, visto que a administração intracoronariana da acetilcolina provoca acentuada vasodilatação. No coração humano, a acetilcolina causa vasodilatação quando administrada diretamente no ramo descendente anterior esquerdo da artéria coronária em pessoas sem qualquer evidência de doença arterial coronariana. Entretanto, a acetilcolina demonstrou causar vasoconstrição das artérias coronárias em pessoas com o endotélio danificado e disfuncional devido à aterosclerose.

Fatores Metabólicos

Uma característica marcante da circulação coronária é a estreita relação entre o nível de atividade metabólica do miocárdio e a magnitude do fluxo sanguíneo coronário (Fig. 17.33). Essa relação é encontrada também no coração denervado e no coração completamente isolado, seja em estado de batimento ou de fibrilação. Os ventrículos podem permanecer fibrilados por muitas horas quando as artérias coronárias são perfundidas com sangue arterial oriundo de alguma fonte externa. Como já visto, o coração fibrilado utiliza menos O_2 do que o coração que permanece bombeando; consequentemente, o fluxo sanguíneo para o miocárdio é reduzido.

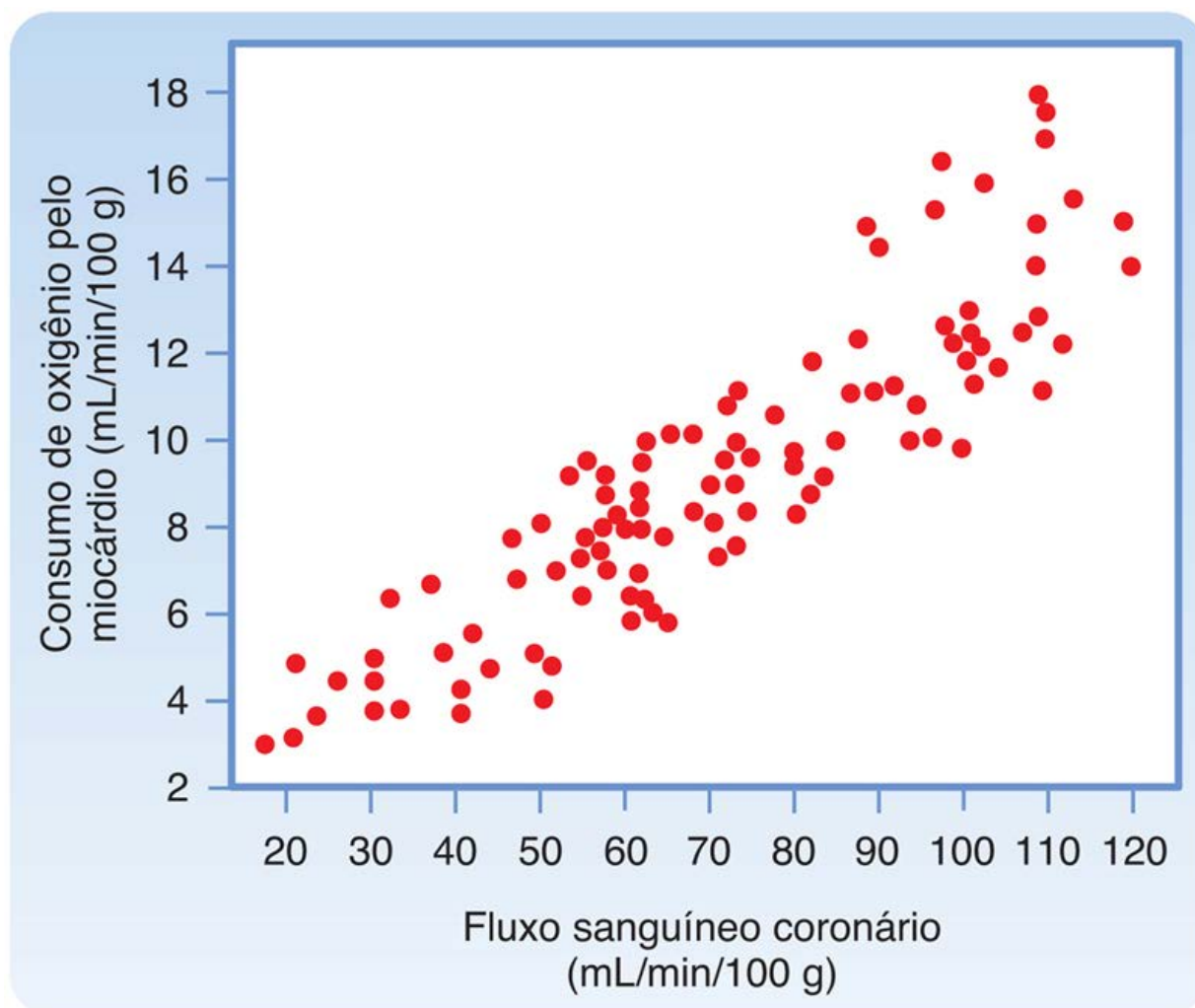


FIG. 17.33 Relação entre o consumo de O_2 pelo miocárdio e o fluxo sanguíneo coronário durante as várias intervenções que aumentam ou diminuem a taxa de metabolismo do miocárdio. (Extraído de Berne RM, Rubio R: Coronary circulation. Em Page E, ed. Handbook of Physiology: Section 2: The Cardiovascular System: The Heart. Vol. 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979.)

Os mecanismos que associam a taxa de metabolismo cardíaco e o fluxo sanguíneo coronário permanecem indefinidos. Entretanto, ao que tudo indica, uma redução da relação entre oferta e demanda de O_2 libera substâncias vasodilatadoras das células miocárdicas para o fluido intersticial, onde elas relaxam os vasos coronários de resistência. Reduções do conteúdo de O_2 no sangue arterial ou do fluxo sanguíneo coronário e o aumento da taxa metabólica reduzem a relação oferta/demanda de O_2 (Fig. 17.34). Consequentemente, são liberadas substâncias que dilatam as arteríolas e, desse modo,

ajustam a oferta de O_2 à demanda de O_2 . A redução da demanda de O_2 diminui a liberação de vasodilatadores e permite maior expressão do tônus basal.

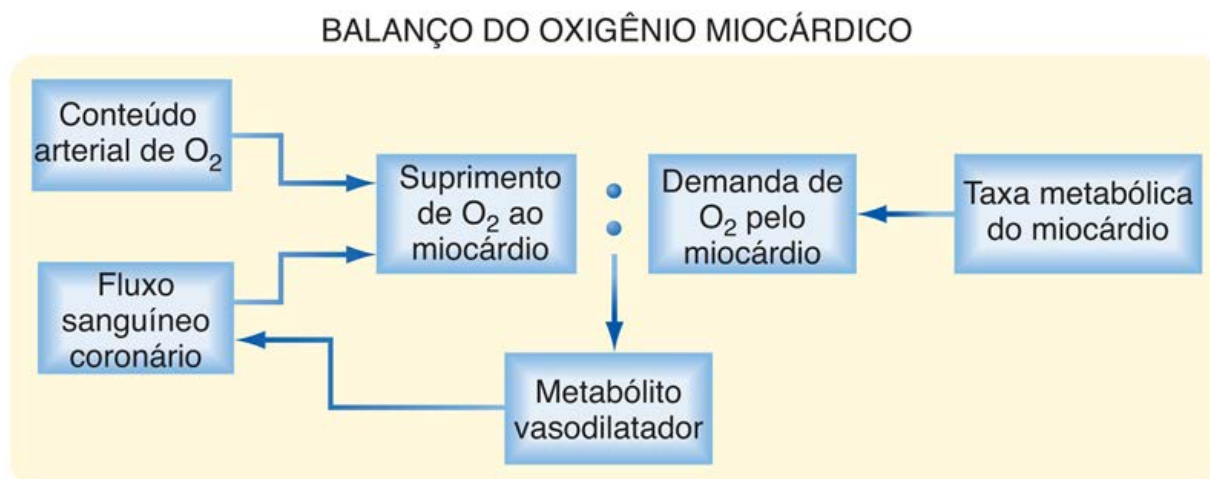


FIG. 17.34 O desequilíbrio na relação de oferta e demanda de O_2 altera o fluxo sanguíneo coronário na proporção da taxa de liberação de um metabólito vasodilatador dos cardiomiócitos. A redução da relação provoca o aumento da liberação do vasodilatador, enquanto o aumento da relação tem o efeito oposto.

Vários metabólitos participam da vasodilatação que acompanha o aumento do trabalho cardíaco. O acúmulo de metabólitos vasoativos pode explicar também o aumento do fluxo sanguíneo resultante de um breve período de isquemia (i. e., hiperemia reativa; [Cap. 18](#)). A duração do fluxo coronário aumentado após a liberação do vaso brevemente ocluído é, dentro de certos limites, proporcional à duração do período de oclusão. Entre os fatores implicados na hiperemia reativa, estão os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}), o NO, o CO_2 , o H^+ , o K^+ , a hipóxia, o H_2O_2 e a adenosina.

Desses agentes, os principais fatores parecem ser a adenosina, o NO, a abertura dos canais K_{ATP} e o H_2O_2 . As contribuições de cada um desses agentes, e sua interação em condições basais e durante o aumento da atividade miocárdica, são complexas. Uma redução do metabolismo oxidativo no músculo liso vascular reduz a síntese de ATP, que, por sua vez, abre os canais K_{ATP} e causa hiperpolarização. Essa mudança de potencial reduz a entrada de Ca^{++} e relaxa o músculo liso vascular coronário para aumentar o fluxo. Uma redução no ATP também abre os canais K_{ATP} do músculo cardíaco e gera uma corrente de efluxo que reduz a duração do potencial de ação e limita a entrada de Ca^{++} durante a fase 2 do potencial de ação. Essa ação pode ser protetora durante os períodos de desequilíbrio entre a oferta e a demanda de O_2 . Além disso, à medida que o trabalho cardíaco aumenta, a produção de H_2O_2 também se eleva, ativando os canais $K_{v1.5}$ e, desse modo, causando a hiperpolarização da membrana muscular e o relaxamento do músculo liso vascular. Ademais, a liberação de NO e de adenosina dilata as arteríolas e ajusta a oferta de O_2 à demanda de O_2 . Em baixas concentrações, a adenosina parece ativar os canais endoteliais K_{ATP} e aumentar a liberação de NO. Por outro lado, em concentrações mais elevadas, a adenosina age diretamente no músculo liso vascular, ativando os canais K_{ATP} . A demanda reduzida de O_2 sustentaria o nível de ATP e reduziria a quantidade de substâncias vasodilatadoras liberadas, além de permitir maior expressão do tônus basal. Se a produção de todos esses agentes for inibida, ocorre uma redução no fluxo sanguíneo coronário tanto em repouso quanto durante o exercício. Além disso, a disfunção contrátil e os sinais de isquemia miocárdica tornam-se evidentes.

De acordo com hipótese da adenosina, uma redução na tensão de O_2 do miocárdio produzida por um fluxo sanguíneo coronário inadequado, hipoxemia ou aumento da atividade metabólica do coração leva à liberação de adenosina do miocárdio. A adenosina entra no espaço do fluido intersticial para alcançar os vasos coronários de resistência e induz a vasodilatação por meio da ativação dos receptores de adenosina. Contudo, a adenosina não pode ser responsável pelo aumento do fluxo coronário observado durante a intensificação prolongada da atividade metabólica do coração porque a liberação de adenosina do músculo cardíaco é transitória. A [Figura 17.35](#) ilustra os fatores que alteram a resistência vascular coronária.

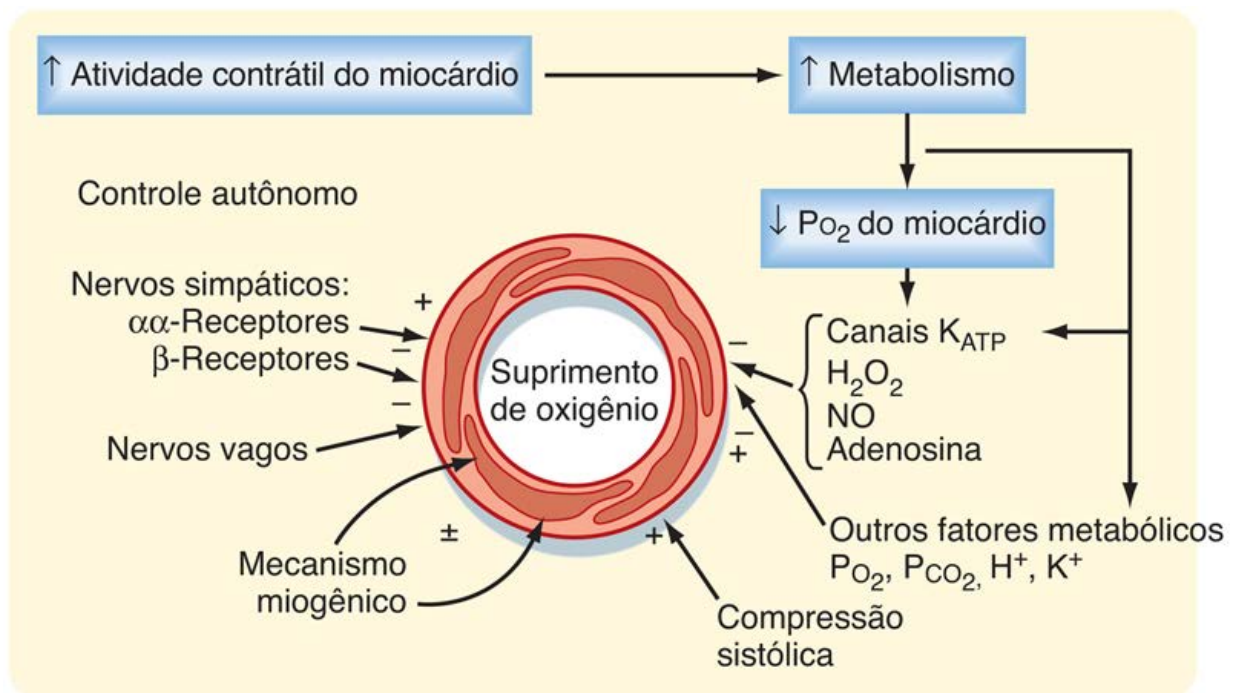


FIG. 17.35 Representação Esquemática dos Fatores que Aumentam (+) ou Diminuem (-) a Resistência Vascular. A pressão intravascular (pressão arterial) distende a parede do vaso. Canais K_{ATP} , canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina; NO, óxido nítrico; PCO_2 , pressão parcial de dióxido de carbono; PO_2 , pressão parcial de oxigênio.

Efeitos do Fluxo Sanguíneo Coronário Reduzido

A maior parte do O_2 no sangue arterial coronário é extraída durante uma passagem pelos capilares miocárdicos. Assim, o fornecimento de O_2 às células miocárdicas é limitado pelo fluxo; qualquer redução substancial no fluxo sanguíneo coronário restringe o fornecimento de O_2 para o miocárdio porque a extração de O_2 é quase máxima, mesmo com o fluxo sanguíneo normal.

Uma redução no fluxo coronário que não seja demasiadamente prolongada nem excessivamente grave para induzir necrose miocárdica pode causar uma substancial disfunção (mas temporária) do coração. Um período relativamente curto de isquemia grave seguido por reperfusão pode resultar em pronunciada disfunção mecânica (disfunção contrátil pós-isquêmica). Entretanto, o coração eventualmente se recupera totalmente da disfunção. A base fisiopatológica da disfunção contrátil pós-isquêmica parece ser a sobrecarga intracelular de Ca^{++} , iniciada durante o período de isquemia, combinada com a geração de OH^- e radicais livres superóxidos no início do período de reperfusão. Essas alterações prejudicam a resposta dos miofilamentos ao Ca^{++} .

Circulação Coronária Colateral e Vasodilatadores

No coração humano normal, não existem praticamente canais intercoronarianos funcionais. A oclusão abrupta de uma artéria coronária ou de um de seus ramos resulta em necrose isquêmica e eventual fibrose das áreas do miocárdio alimentadas pelo vaso ocluído. Entretanto, se uma artéria coronária estreitar-se de forma lenta e progressiva em um período de dias ou semanas, são desenvolvidos vasos colaterais e estes podem fornecer ao miocárdio isquêmico sangue suficiente para evitar ou reduzir a extensão da necrose. Os vasos colaterais podem desenvolver-se entre os ramos de artérias ocluídas e não ocluídas. Esses vasos originam-se de pequenos vasos preexistentes que sofrem alterações proliferativas do endotélio e do músculo liso. Essas alterações podem ocorrer em resposta à tensão da parede e à ação de agentes químicos tais como os fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGFs) liberados pelo tecido isquêmico. Os VEGFs, dos quais existem pelo menos cinco nos mamíferos, são as glicoproteínas. Os VEGFs induzem a angiogênese, provocam a vasodilatação e aumentam a permeabilidade endotelial. Causando vasodilatação, os VEGFs permitem a perfusão de mais capilares e aumentam a permeabilidade capilar com a abertura das junções de oclusão entre as células endoteliais e o acréscimo de fenestrações.



Na clínica

A disfunção contrátil pós-isquêmica, uma disfunção ventricular prolongada sem necrose do miocárdio, pode ser evidenciada em pacientes que sofrem uma oclusão aguda das artérias coronárias. Se o paciente for tratado em tempo suficientemente hábil por meio de cirurgia de desvio arterial coronariano ou de angioplastia com balão, e se o fluxo

sanguíneo adequado para a região isquêmica for restaurado, as células miocárdicas dessa região podem recuperar-se totalmente. Entretanto, durante muitos dias ou até mesmo semanas, a contratilidade do miocárdio na região afetada pode estar acentuadamente fora do normal.

As reduções prolongadas do fluxo sanguíneo coronário (isquemia miocárdica) podem comprometer crítica e permanentemente os comportamentos mecânico e elétrico do coração. O fluxo sanguíneo coronário reduzido em consequência de doença arterial coronariana (normalmente aterosclerose coronariana) é uma das causas mais comuns de doença cardíaca grave. A isquemia pode ser global (afeta um ventrículo inteiro) ou regional (afeta uma fração do ventrículo). O comprometimento da contração mecânica do miocárdio afetado é causado não apenas pelo fornecimento reduzido de O_2 e substratos metabólicos, mas também pelo acúmulo de substâncias potencialmente nocivas (p. ex., K^+ , ácido láctico, H^+) nos tecidos cardíacos. Se a redução do fluxo coronário para qualquer região do coração for suficientemente grave e prolongada, pode resultar em necrose das células cardíacas afetadas.

A expressão hibernação do miocárdio descreve o fenômeno no qual o metabolismo celular é regulado negativamente nas células cuja função está prejudicada pelo fornecimento inadequado de O_2 e nutrientes. A hibernação do miocárdio acomete principalmente pacientes com doença arterial coronariana. O fluxo sanguíneo coronário nesses pacientes sofre redução persistente e significativa, e a função mecânica do coração é prejudicada. Se o fluxo sanguíneo coronário voltar ao normal através de cirurgia de desvio da artéria coronária ou de angioplastia, a função mecânica retorna ao normal.

Circulação Cutânea

A demanda da pele por O_2 e nutrientes é relativamente pequena. Diferentemente de outros tecidos do corpo, o fornecimento de O_2 e nutrientes não é o fator principal na regulação do fluxo sanguíneo cutâneo. A circulação cutânea tem por função básica manter uma temperatura constante do corpo. Assim, a pele sofre amplas oscilações de fluxo sanguíneo de acordo com as necessidades do corpo de perder ou conservar calor. As alterações da temperatura ambiente e da temperatura interna do corpo ativam os mecanismos responsáveis pelas alterações no fluxo sanguíneo da pele.



Na clínica

Várias tentativas cirúrgicas já foram feitas no sentido de melhorar o desenvolvimento dos vasos coronarianos colaterais. Entretanto, as técnicas utilizadas não aumentam a circulação colateral além daquela produzida apenas pelo estreitamento das artérias coronárias. Quando ocorrem oclusões discretas ou um grave estreitamento das artérias coronárias, como no caso da aterosclerose coronariana, as lesões podem ser desviadas com enxerto arterial ou venoso. Em geral, é possível dilatar o segmento estreito inserindo um cateter com balão no vaso lesionado através de uma artéria periférica e, em seguida, insuflar o balão. A distensão do vaso pela insuflação do balão (angioplastia) pode produzir uma dilatação duradoura de uma artéria coronária estreitada (Fig. 17.36), especialmente quando um stent farmacológico (o fármaco ajuda a evitar a reestenose) é inserido durante a angioplastia.

Existem muitos fármacos que podem ser utilizados em pacientes com doença arterial coronariana para aliviar a angina de peito, a dor no peito associada à isquemia miocárdica. Esses compostos incluem nitratos/nitritos orgânicos, antagonistas dos canais de cálcio e antagonistas de receptores β -adrenérgicos. Os nitratos/nitritos orgânicos são metabolizados em NO, o qual dilata as grandes veias para diminuir o retorno venoso (pré-carga), reduzindo, assim, o trabalho cardíaco (Cap. 19) e as demandas de O_2 pelo miocárdio. Além disso, o NO dilata as artérias coronárias para aumentar o fluxo colateral. Vale ressaltar que os nitratos/nitritos orgânicos não interferem na autorregulação coronária. Os antagonistas dos canais de cálcio também causam vasodilatação; nenhum, no entanto, dilata seletivamente os vasos coronários. Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos reduzem a frequência cardíaca para aumentar indiretamente o fluxo coronário e contrabalançar a taquicardia reflexa observada com os nitratos/nitritos.

Nos pacientes com acentuado estreitamento de uma artéria coronária, a administração de dipiridamol, um vasodilatador, pode dilatar totalmente os ramos dos vasos normais paralelos aos segmentos estreitados e, desse modo, reduzir a pressão no vaso parcialmente ocluído. A pressão reduzida no vaso estreitado compromete ainda mais o fluxo sanguíneo para o miocárdio isquêmico. Esse fenômeno, conhecido como roubo coronário, ocorre porque o dipiridamol age bloqueando a absorção celular e o metabolismo da adenosina endógena. Vale notar que o dipiridamol interfere na autorregulação coronária.

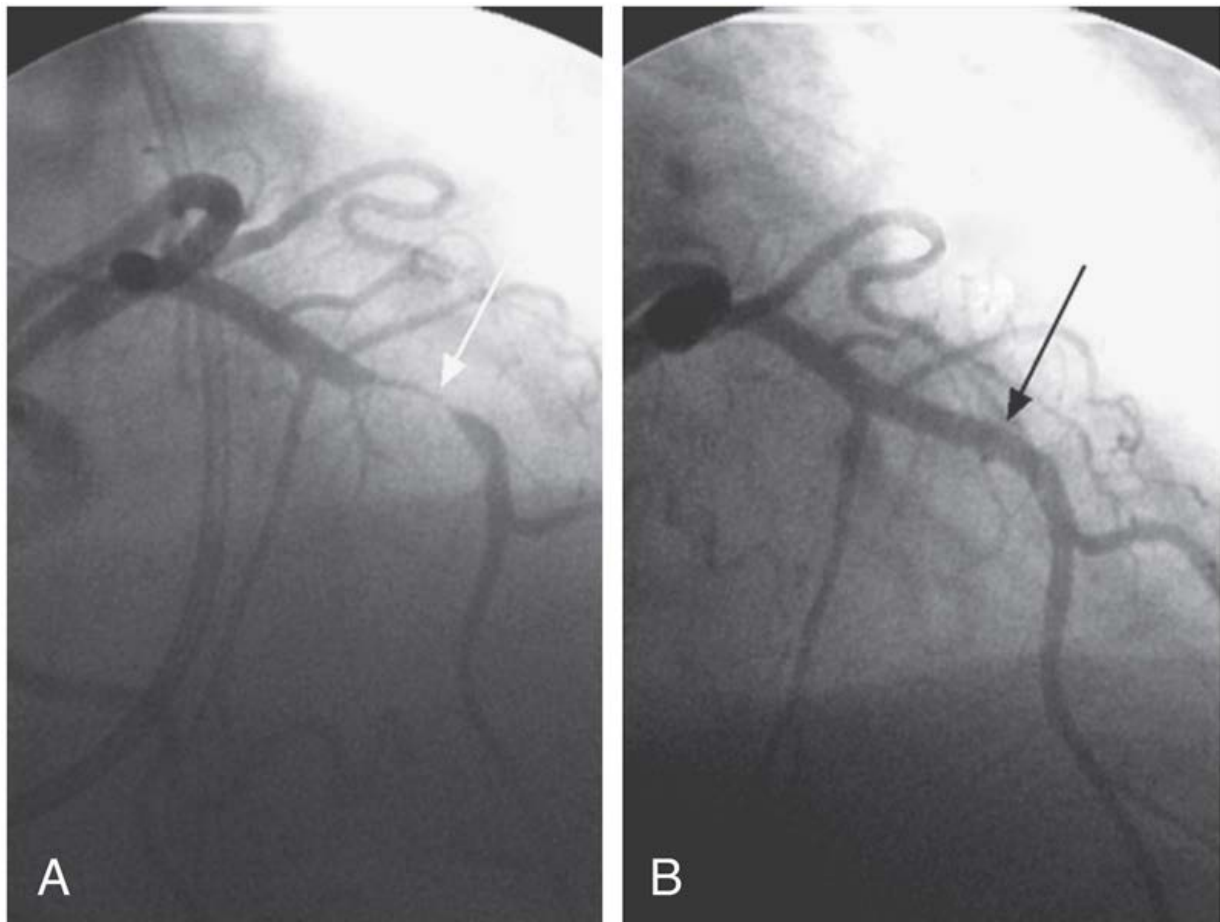


FIG. 17.36 A, Angiograma (com contraste radiopaco intracoronário) do acentuado estreitamento do ramo descendente anterior esquerdo da artéria coronária esquerda (seta branca). B, O mesmo segmento da artéria coronária (seta preta) após a angioplastia e a inserção de um stent farmacológico. (Cortesia do dr. Michael Azrin.)

Regulação do Fluxo Sanguíneo Cutâneo

Fatores Neurais

A pele contém essencialmente dois tipos de vasos de resistência: as arteríolas e as anastomoses arteriovenosas. As anastomoses AV desviam o sangue das arteríolas para as vênulas e os plexos venosos, passando, assim, ao largo do leito capilar. Essas anastomoses encontram-se nas pontas dos dedos, palmas das mãos, dedos dos pés, solas dos pés, orelhas, nariz e lábios. As anastomoses AV diferem morfologicamente das arteríolas na medida em que constituem vasos curtos e retos ou longos e espiralados com aproximadamente 20 a 40 μm de diâmetro luminal e paredes musculares espessas ricamente inervadas por fibras nervosas (Fig. 17.37). Esses vasos estão quase exclusivamente sob controle neural simpático e dilatam-se ao máximo quando o seu suprimento nervoso é interrompido. Por outro lado, a estimulação reflexa das fibras simpáticas que inervam esses vasos pode comprimi-las e obliterar o lúmen vascular. Embora não apresentem tônus basal, as anastomoses AV são altamente sensíveis a agentes vasoconstritores como a epinefrina e a norepinefrina. Além disso, as anastomoses AV não estão sob controle metabólico e não demonstram hiperemia reativa ou autorregulação do fluxo sanguíneo. Assim, a regulação do fluxo sanguíneo através desses canais anastomóticos é governada principalmente pelo sistema nervoso em resposta à ativação reflexa pelos receptores de temperatura ou a partir dos centros mais elevados do sistema nervoso central.

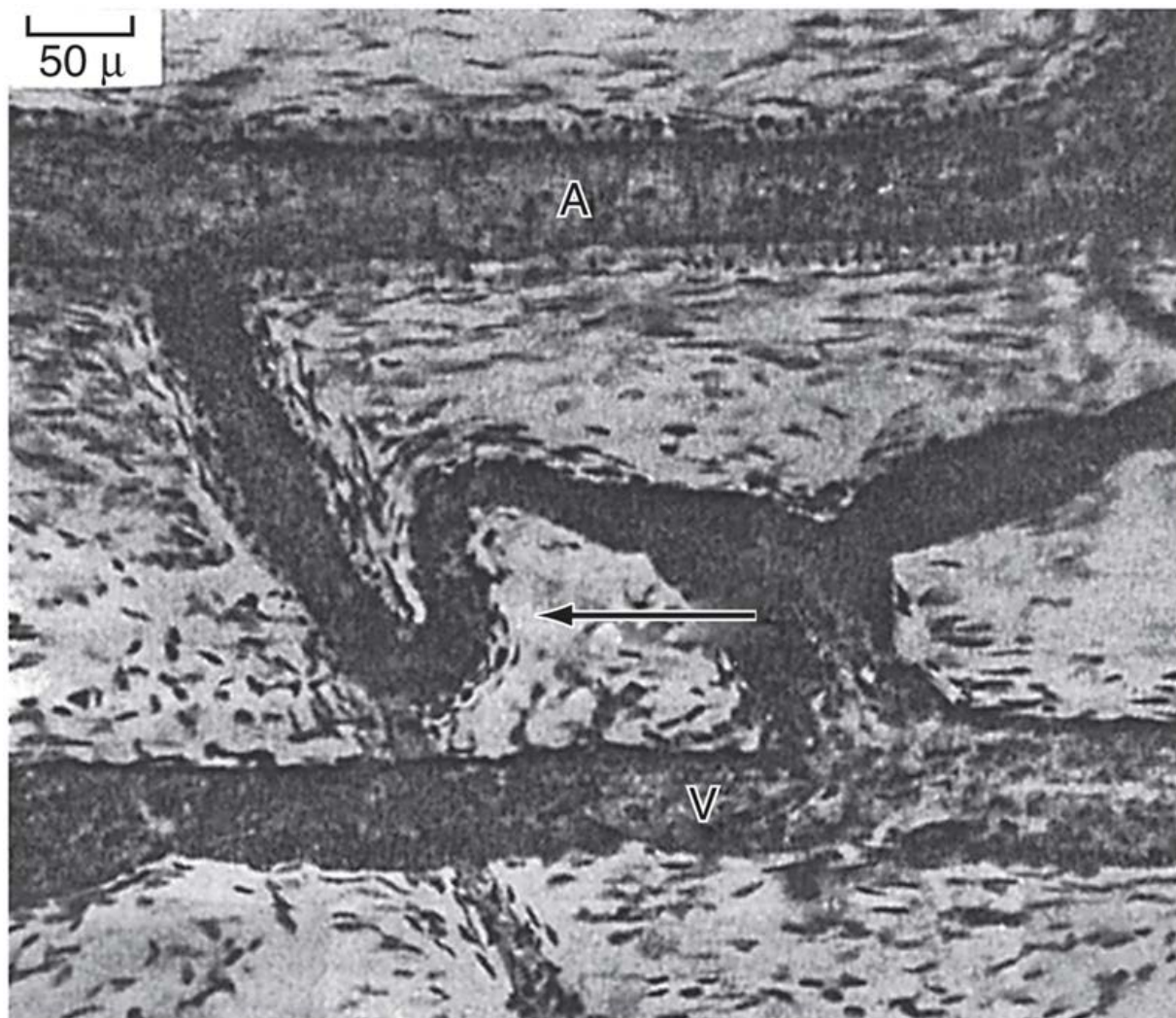


FIG. 17.37 Anastomose Arteriovenosa (AV) na Orelha Injetada com Corante Azul da Prússia. A, artéria; V, veia; a seta indica uma anastomose AV. As paredes da anastomose AV nas pontas dos dedos são mais espessas e mais celulares. (Extraído de Pritchard MML, Daniel PM. J Anat. 1956;90:309.)

A maioria dos vasos cutâneos de resistência apresenta algum tônus basal e está sob o duplo controle do sistema nervoso simpático e dos fatores reguladores locais. Entretanto, o controle neural predomina. A estimulação das fibras nervosas simpáticas induz a vasoconstrição, enquanto a secção dos nervos simpáticos induz a vasodilatação.



Na clínica

Os dedos das mãos e dos pés de algumas pessoas são muito sensíveis ao frio. Expostas ao frio, as arteríolas que alimentam os dedos das mãos e dos pés contraem-se. A consequente isquemia resulta em palidez localizada da pele associada a formigamento, dormência e dor. A palidez é seguida por cianose (coloração azul escura da pele) e, subsequentemente, por vermelhidão à medida que o espasmo cede. A causa dessa condição, denominada doença de Raynaud, é desconhecida.

Após a denervação crônica dos vasos sanguíneos cutâneos, o grau do tônus existente antes da denervação é gradativamente recuperado ao longo de várias semanas. Essa restauração da tonicidade é obtida com o aumento do tônus basal. A denervação dos vasos cutâneos resulta no aumento da sensibilidade às catecolaminas circulantes (hipersensibilidade de denervação).

As fibras nervosas vasodilatadoras parassimpáticas não inervam os vasos sanguíneos cutâneos. Entretanto, a estimulação das glândulas sudoríparas, que são inervadas pelas fibras simpáticas colinérgicas, dilata os vasos de resistência da pele. O suor contém uma enzima que quebra uma proteína (calidina) presente no fluido tecidual para produzir bradicinina, um polipeptídeo com potentes propriedades vasodilatadoras. A bradicinina, formada localmente, dilata as arteríolas e aumenta o fluxo sanguíneo para a pele.

Certos vasos da pele, especialmente os da cabeça, do pescoço, dos ombros e da parte superior do tórax, são regulados pelos centros mais elevados do encéfalo. O rubor, em resposta ao constrangimento ou à raiva, e a palidez, em resposta ao

medo ou à ansiedade, são exemplos de inibição e estimulação encefálicas, respectivamente, das fibras nervosas simpáticas que inervam as regiões cutâneas afetadas.

Diferentemente das anastomoses AV da pele, os vasos de resistência apresentam autorregulação do fluxo sanguíneo e hiperemia reativa. Se o influxo arterial para um determinado membro for brevemente interrompido pela insuflação do manguito do aparelho de pressão, a pele fica vermelho-vivo abaixo do ponto da oclusão vascular quando o manguito é subsequentemente desinsuflado. O fluxo sanguíneo cutâneo (hiperemia reativa) aumentado manifesta-se também pela distensão das veias superficiais do membro afetado.

O Papel da Temperatura na Regulação do Fluxo Sanguíneo Cutâneo

A função primária da pele é manter um ambiente interno constante e proteger o corpo de alterações adversas. A temperatura ambiente é uma das variáveis externas mais importantes com que o corpo deve lidar. A exposição ao frio provoca uma vasoconstrição cutânea generalizada e especialmente pronunciada nas mãos e nos pés. Essa resposta é mediada principalmente pelo sistema nervoso. A interrupção da circulação da mão pelo manguito do aparelho de pressão somada à imersão dessa mão em água fria induz a vasoconstrição da pele dos demais membros expostos à temperatura ambiente. Quando a circulação da mão resfriada não é ocluída, a vasoconstrição reflexa generalizada é causada em parte pelo sangue resfriado que retorna à circulação geral. Esse sangue retornado, então, estimula o centro regulador da temperatura no hipotálamo anterior, que, por sua vez, ativa os centros de conservação de calor no hipotálamo posterior para produzir a vasoconstrição cutânea.

Os vasos da pele da mão resfriada também respondem diretamente ao frio. Um resfriamento moderado ou uma breve exposição ao frio intenso (0°C a 15°C) comprime os vasos de resistência e de capacitância, incluindo as anastomoses AV. A exposição prolongada ao frio forte produz uma resposta vasodilatadora secundária. A imersão da mão na água gelada provoca uma imediata vasoconstrição e dor intensa. Entretanto, essa resposta logo é seguida pela dilatação dos vasos cutâneos com vermelhidão da parte imersa e alívio da dor. Com a imersão continuada da mão, ocorrem períodos alternados de constrição e dilatação, mas a temperatura da pele raramente cai tanto quanto em resposta à vasoconstrição inicial. É claro que o frio intenso danifica os tecidos. O rosto corado das pessoas expostas a um ambiente frio é um exemplo de vasodilatação induzida pelo frio. Entretanto, o fluxo sanguíneo da pele facial pode ser muito reduzido apesar da aparência ruborizada. A cor vermelha do sangue que flui lentamente é causada principalmente pela reduzida absorção de O₂ pela pele fria e pelo deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda induzido pelo frio (Cap. 23).

A aplicação direta de calor à pele não só dilata os vasos locais de resistência e capacitância e as anastomoses AV, mas também dilata reflexamente os vasos sanguíneos de outras partes do corpo. O efeito local independe da inervação vascular, enquanto a vasodilatação reflexa é uma resposta combinada com a estimulação do hipotálamo anterior pelo retorno do sangue aquecido e com a estimulação dos receptores cutâneos de calor nas regiões aquecidas da pele.

A estreita proximidade das maiores artérias e veias permite uma troca de calor contracorrente entre elas. O sangue frio que flui da mão resfriada para o coração através das veias absorve o calor das artérias adjacentes, aquecendo o sangue venoso e resfriando o sangue arterial. A troca de calor ocorre na direção oposta quando o membro é exposto ao calor. Portanto, a conservação de calor é maior durante a exposição dos membros a ambientes frios, e menor quando os membros são expostos a ambientes quentes.

Cor da Pele: Relação com o Volume Sanguíneo Cutâneo, a Oxi-Hemoglobina e o Fluxo Sanguíneo

A cor da pele é determinada principalmente pelo conteúdo de pigmentos. Entretanto, o grau de palidez ou vermelhidão é atribuído principalmente à quantidade de sangue presente na pele, exceto quando a pele se apresenta muito escura. Com pouco sangue no plexo venoso, a pele tem uma aparência pálida, enquanto com moderadas ou grandes quantidades de sangue no plexo venoso, a pele tem uma cor que pode ser vermelha, azul ou alguma tonalidade intermediária dependendo do grau de oxigenação do sangue. A combinação de vasoconstrição e conteúdo reduzido de hemoglobina pode conferir uma coloração acinzentada à pele. A combinação de ingurgitamento venoso e conteúdo reduzido de hemoglobina pode resultar em uma tonalidade roxo-escura.

A cor da pele fornece pouca informação sobre a taxa de fluxo sanguíneo cutâneo. O fluxo sanguíneo rápido pode ser acompanhado por palidez da pele quando as anastomoses AV estão abertas, enquanto o fluxo lento pode estar associado à aparência corada da pele exposta ao frio.

Circulação do Músculo Esquelético

A taxa de fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos varia diretamente em relação à atividade contrátil do tecido e ao tipo de músculo. O fluxo sanguíneo e a densidade capilar são maiores nos músculos vermelhos (músculos de contração lenta com alta capacidade oxidativa) do que nos músculos brancos (músculos de contração rápida com baixa capacidade oxidativa). No músculo em repouso, as arteríolas capilares contraem e relaxam intermitentemente. Portanto, em um determinado momento, a maior parte do leito capilar não é perfundida, e o fluxo total de sangue no músculo esquelético em repouso é baixo (1,4-4,5 mL/min/100 g). Durante o exercício, os vasos de resistência relaxam e o fluxo sanguíneo no músculo pode aumentar 15 a 20 vezes do nível de repouso dependendo da intensidade do exercício.

Regulação do Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético

Fatores neurais e locais regulam a circulação muscular. Fatores físicos, como a pressão arterial, a pressão tecidual e a viscosidade do sangue, influenciam o fluxo sanguíneo nos músculos. Entretanto, outro fator físico, o efeito compressivo dos músculos esqueléticos ativos, afeta o fluxo sanguíneo nos vasos. Com contrações intermitentes, o influxo é restrito e, como descrito anteriormente, o efluxo venoso aumenta. As válvulas venosas impedem o fluxo retrógrado do sangue entre as contrações ajudando, desse modo, a propulsão do sangue para a frente. Com as contrações fortes e sustentadas, como ocorre durante o exercício, o leito vascular pode ser comprimido até o ponto em que o fluxo sanguíneo na realidade cessa temporariamente.

Fatores Neurais

Os vasos de resistência dos músculos possuem um alto grau de tônus basal e apresentam tonicidade também em resposta à atividade contínua de baixa frequência das fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas. A frequência basal de disparos das fibras vasoconstritoras simpáticas é de apenas um a dois por segundo, e a vasoconstrição máxima ocorre em frequências de aproximadamente 10 por segundo.

A vasoconstrição produzida pela atividade dos nervos simpáticos é causada pela liberação local de norepinefrina. A norepinefrina injetada intra-arterialmente provoca somente vasoconstrição (receptor α_1 -adrenérgico). Por outro lado, baixas doses de epinefrina produzem vasodilatação (receptor β_2 -adrenérgico), enquanto grandes doses causam vasoconstrição.

Os reflexos barorreceptores influenciam muito a atividade tônica dos nervos simpáticos. O aumento da pressão no seio carotídeo provoca a dilatação do leito vascular dos músculos, enquanto a redução da pressão do seio carotídeo provoca vasoconstrição (Fig. 17.38). Quando o tônus constritor simpático é alto, a redução do fluxo sanguíneo provocada pela oclusão da artéria carótida é pequena, mas o aumento do fluxo após a liberação da oclusão é grande. A vasodilatação produzida pela estimulação dos barorreceptores é causada pela inibição da atividade vasoconstritora simpática.

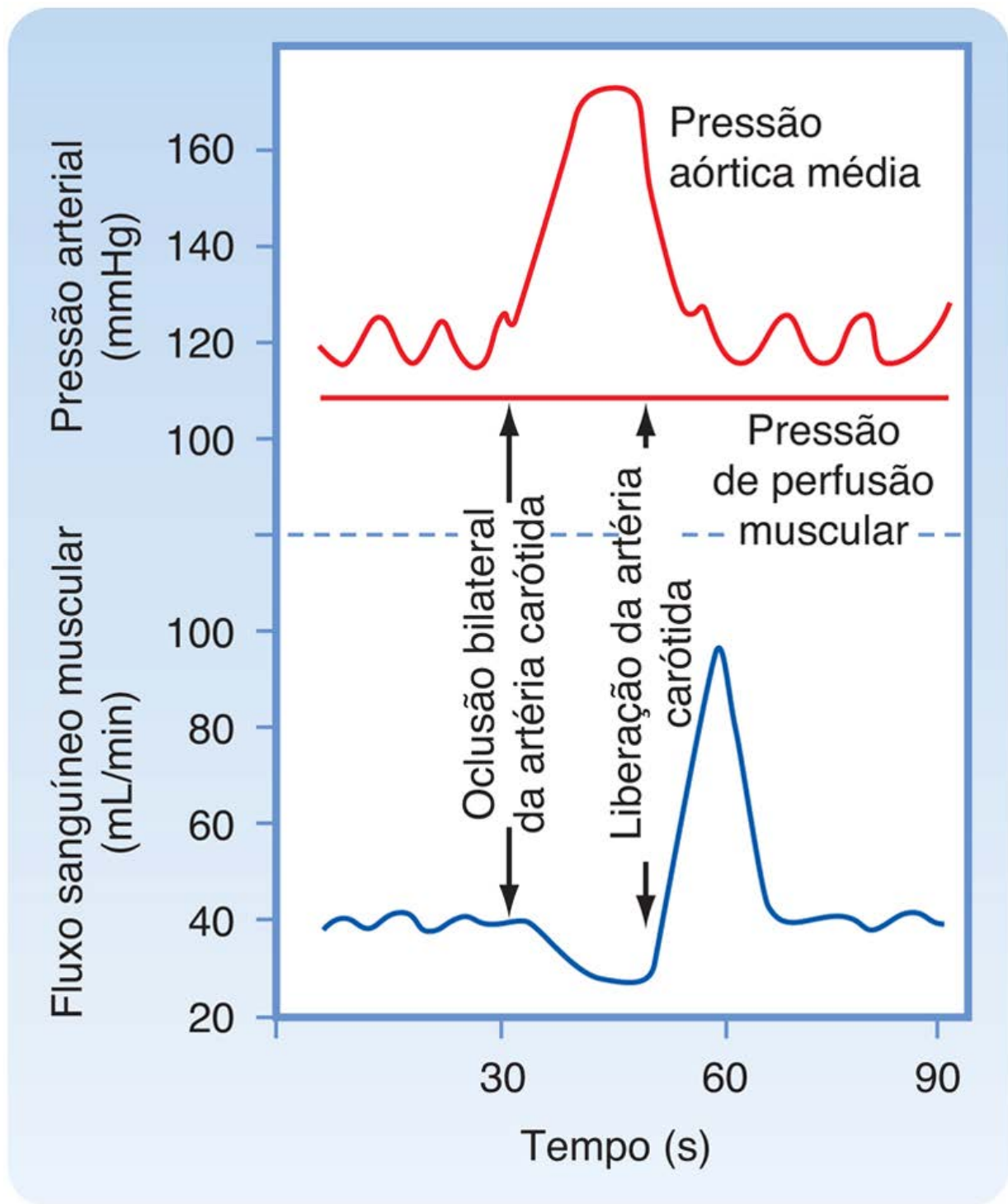


FIG. 17.38 Evidência da Participação do Leito Vascular Muscular na Vasoconstrição e na Vasodilatação Mediadas pelos Barorreceptores do Seio Carotídeo após a Oclusão e a Liberação da Artéria Carótida Comum. Nessa preparação, os nervos isquiático e femoral constituíam a única inervação direta da massa muscular da perna. O músculo foi perfundido com o sangue em pressão constante. (Redesenhado de Jones RD, Berne RM. Am J Physiol. 1963;204:461.)

Os vasos de resistência dos músculos esqueléticos contribuem significativamente para a manutenção da pressão arterial porque a musculatura esquelética constitui uma grande fração da massa corporal e a vasculatura muscular, por conseguinte, constitui o maior leito vascular. A participação dos vasos dos músculos esqueléticos nos reflexos vasculares é importante para manter a pressão arterial normal.

A [Figura 17.39](#) apresenta resumidamente uma comparação dos efeitos neurais simpáticos sobre os vasos sanguíneos dos músculos e da pele. Observe que, quanto mais baixo o tônus basal dos vasos cutâneos, maior a sua resposta constritora; note também a ausência de uma vasodilatação cutânea ativa.

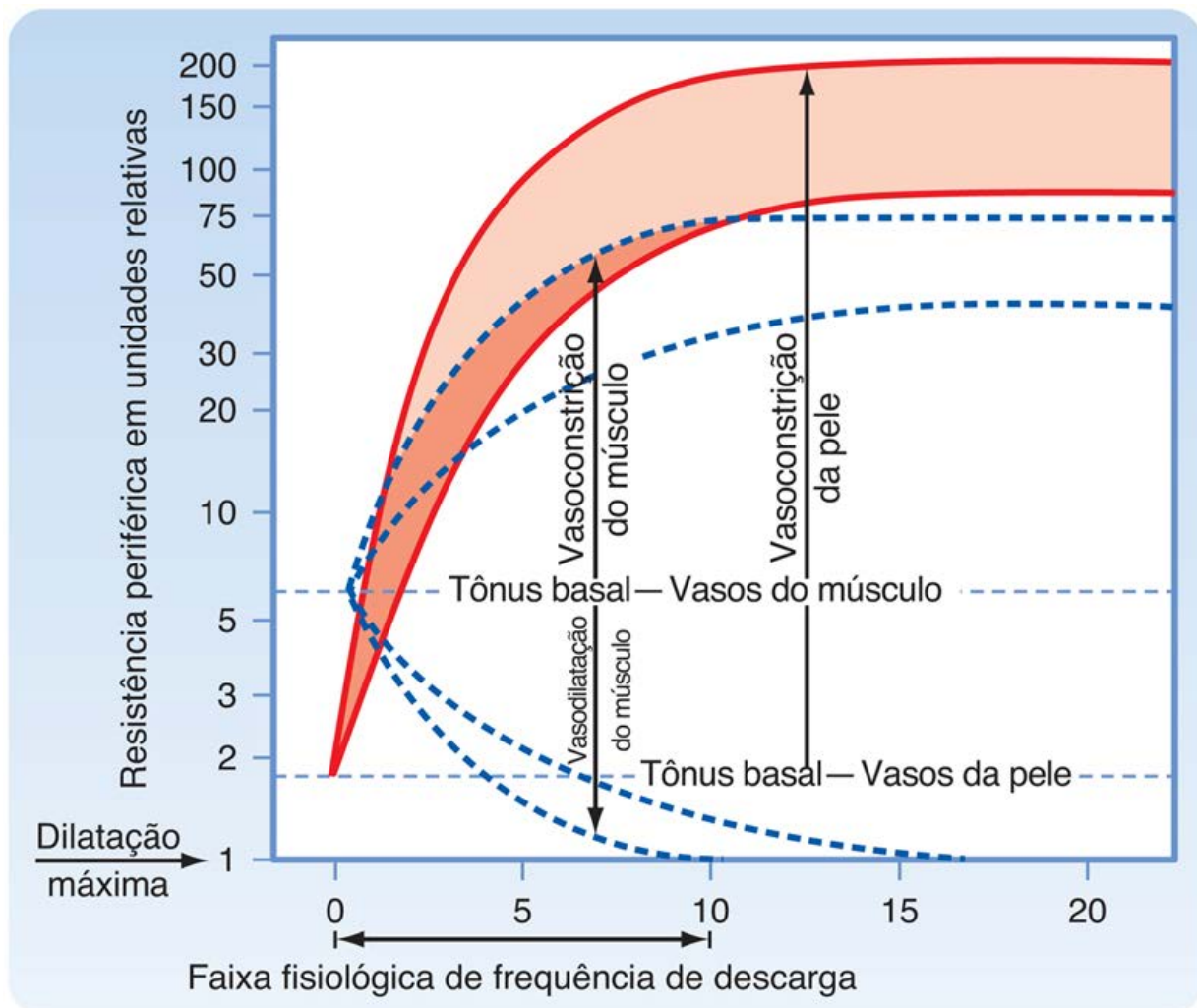


FIG. 17.39 Tônus basal e a faixa de resposta dos vasos de resistência no músculo (linhas tracejadas) e na pele (áreas sombreadas) à estimulação e à secção dos nervos simpáticos. A resistência periférica está plotada em escala logarítmica. (Redesenhado de Celander O, Folkow B. Acta Physiol Scand. (1953;29:241.)

Fatores Locais

No músculo esquelético ativo, o fluxo sanguíneo é regulado por fatores metabólicos. No músculo em repouso, predominam os fatores neurais, nos quais o tônus neurogênico sobrepõe-se ao tônus basal (Fig. 17.39). A secção dos nervos simpáticos que inervam o músculo elimina o componente neural do tônus vascular e revela o tônus basal intrínseco dos vasos sanguíneos. Os mecanismos neurais e locais que regulam o fluxo sanguíneo opõem-se mutuamente, e durante a contração muscular o mecanismo local de vasodilatação prevalece. Entretanto, durante o exercício, a forte estimulação dos nervos simpáticos atenua ligeiramente a vasodilatação induzida pelos metabólitos liberados localmente.

Circulação Encefálica

O sangue chega ao encéfalo através das artérias carótidas e vertebrais. As artérias vertebrais juntam-se para formar a artéria basilar, que, juntamente com os ramos das artérias carótidas internas, forma o círculo de Willis. As artérias da superfície do encéfalo diferem daquelas que penetram no parênquima encefálico. As artérias e arteríolas piais têm uma inervação extrínseca (p. ex., via gânglio cervical superior, nervos esfenopalatinos, nervo trigêmeo); as arteríolas do parênquima têm uma inervação intrínseca (através dos neurônios cerebrais). As artérias piais contêm mais células de músculo liso do que as arteríolas parenquimatosas. Além disso, as artérias e arteríolas piais possuem ramos colaterais, enquanto as arteríolas parenquimatosas, não. Portanto, as arteríolas parenquimatosas regulam o fluxo sanguíneo para regiões corticais distintas, e a sua oclusão pode reduzir significativamente o fluxo sanguíneo.

A circulação encefálica é singular, visto que está localizada em uma estrutura rígida, o crânio. Qualquer aumento do influxo arterial deve estar associado a um aumento comparável do efluxo venoso, uma vez que o conteúdo intracraniano não tem como ser comprimido. Os volumes de sangue e de fluido extravascular podem variar consideravelmente na maioria dos tecidos do corpo. No encéfalo, no entanto, os volumes de sangue e de fluido extravascular são relativamente constantes; uma alteração em um desses volumes fluidos deve ser acompanhada por uma alteração recíproca no outro. A taxa de fluxo sanguíneo encefálico é mantida dentro de uma faixa restrita; nos seres humanos, a média é de 55 mL/min/100 g de tecido encefálico.

Regulação do Fluxo Sanguíneo Encefálico

Em repouso, o encéfalo consome 20% do oxigênio e 25% da glicose total do corpo. De todos os tecidos do corpo, o encéfalo é o menos tolerante à isquemia. A interrupção do fluxo sanguíneo encefálico por apenas 5 segundos resulta na perda de consciência. Uma isquemia com duração de apenas alguns minutos pode causar danos teciduais irreversíveis. Felizmente, a regulação da circulação encefálica ocorre primariamente sob a direção do próprio encéfalo. Os mecanismos reguladores locais e os reflexos que se originam no encéfalo tendem a manter uma circulação encefálica relativamente constante na presença de efeitos adversos tais como a atividade nervosa vasomotora simpática, agentes vasoativos humorais circulantes e alterações na pressão arterial. Em determinadas circunstâncias, o encéfalo regula também o seu fluxo sanguíneo produzindo alterações na pressão arterial sistêmica.

As alterações no fluxo sanguíneo encefálico estão associadas ao “recrutamento funcional” de capilares. Assim, a taxa de fluxo em cada capilar é ajustada para atender às necessidades do órgão. No “recrutamento capilar”, por outro lado, mais capilares se abrem para atender a um maior fluxo sanguíneo.

O encéfalo possui vários mecanismos de proteção que regulam o fluxo sanguíneo. Esses mecanismos são a barreira hematoencefálica, a regulação extrínseca dos centros cardiovasculares centrais, o controle intrínseco (autorregulação) da circulação e a hiperemia funcional, na qual o fluxo sanguíneo aumenta para uma região ativa do encéfalo.

Barreira Hematoencefálica

A barreira hematoencefálica regula o transporte de íons e nutrientes entre o sangue e o encéfalo, e também limita a entrada de substâncias nocivas do sangue no encéfalo. A barreira hematoencefálica é formada pelas proteínas de junção estreita (molécula de adesão juncional 1, ocludinas, claudinas), que estão conectadas ao citoesqueleto das células endoteliais para formar uma barreira que faz oposição ao movimento paracelular de substâncias do sangue para o encéfalo. Além disso, a barreira hematoencefálica inclui a unidade neurovascular (microcirculação, pericitos, a matriz extracelular, astrócitos e neurônios; Fig. 17.40). Os pericitos regulam o fluxo sanguíneo ajustando o diâmetro vascular e secretam angiopoietina, um fator de crescimento que estimula a expressão de ocludinas nas células endoteliais. As ocludinas são proeminentemente expressas nas células endoteliais do encéfalo, em contraste com a sua esparsa distribuição no endotélio não neural. A unidade neurovascular regula o fluxo sanguíneo e a permeabilidade capilar. Assim, a unidade neurovascular está envolvida em alguns estados patológicos, entre os quais hipóxia, doenças neurodegenerativas e inflamação, todas caracterizadas por disfunção da barreira hematoencefálica.

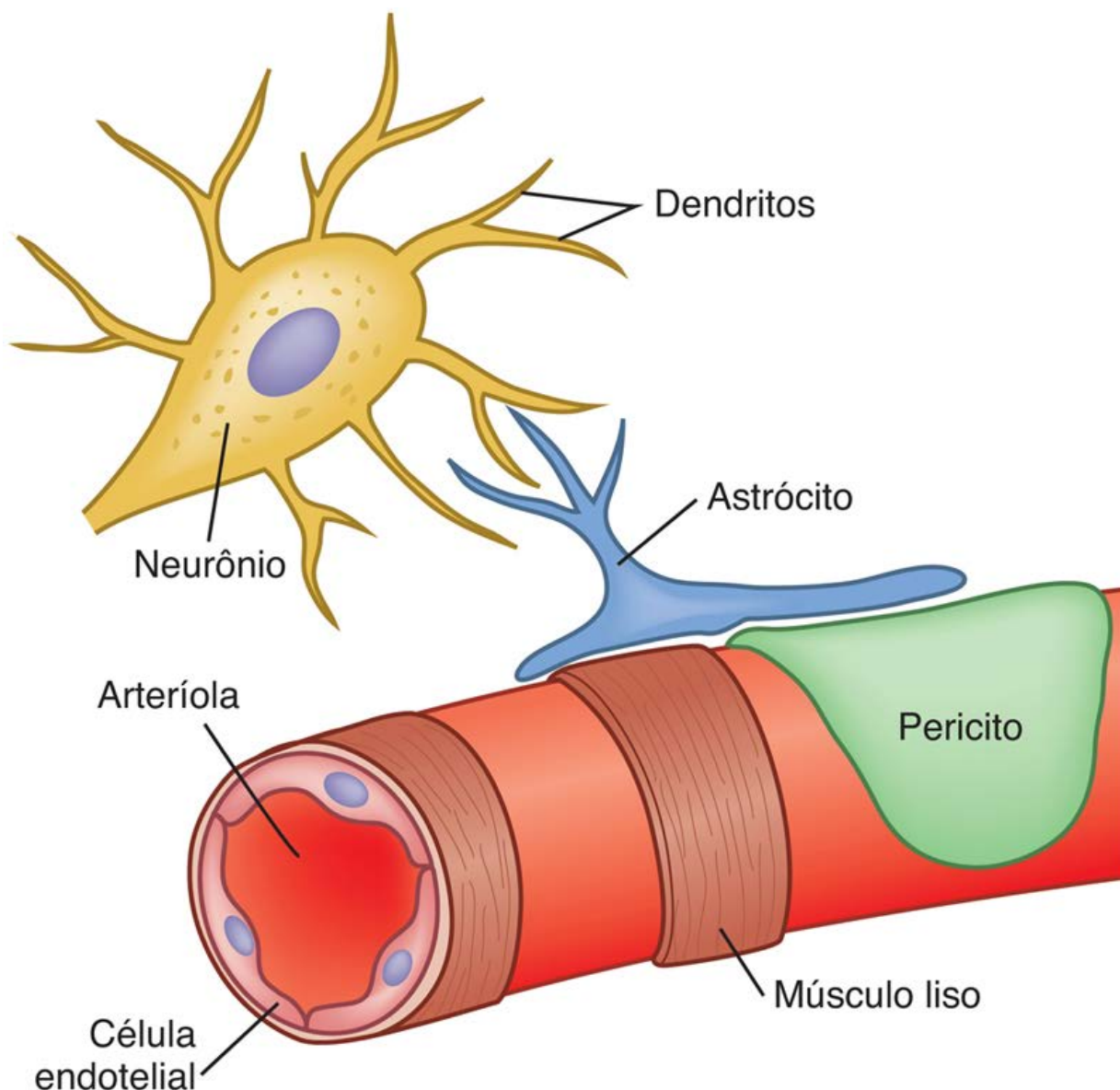


FIG. 17.40 Diagrama de uma Unidade Neurovascular com um Astrócito Ligando um Neurônio a uma Arteríola da Microcirculação Encefálica. O tônus da arteríola é modulado pelos músculo liso vascular e pela ação dos pericitos. A célula endotelial restringe a difusão de substâncias em virtude das junções de oclusão. A unidade neurovascular é um componente da barreira hematoencefálica e também serve como reguladora do fluxo sanguíneo durante a atividade neuronal.

Fatores Neurais

A inervação extrínseca dos vasos cerebrais (piais) consiste em componentes do sistema nervoso autônomo. As fibras nervosas simpáticas cervicais que acompanham a entrada da artéria carótida interna e das artérias vertebrais na cavidade craniana inervam os vasos cerebrais. Em comparação com outros leitos vasculares, o controle simpático dos vasos cerebrais é fraco, e o estado contrátil dos músculos lisos cerebrovasculares depende essencialmente de fatores metabólicos locais. A densidade dos receptores α_1 -adrenérgicos é menor do que em outros leitos vasculares. Os vasos cerebrais recebem fibras parassimpáticas do nervo facial, que produzem uma ligeira vasodilatação ao serem estimulados. O sistema nervoso simpático exerce um efeito mais proeminente no fluxo sanguíneo encefálico durante condições fisiopatológicas.

Fatores Locais

Em geral, o fluxo sanguíneo encefálico total é relativamente constante e autorregulado. A autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico envolve a interação entre mecanismos miogênicos, metabólicos e neurais como a descrita para os vasos periféricos (Cap. 18). Entretanto, o fluxo sanguíneo regional no encéfalo está associado à atividade neural regional. Por exemplo, o movimento de uma das mãos resulta no aumento do fluxo sanguíneo somente na área da mão dos córtex sensorio-motor e pré-motor contralaterais. A conversa, a leitura e outros estímulos ao córtex cerebral também estão associados ao aumento do fluxo sanguíneo nas regiões adequadas do córtex contralateral (Fig. 17.41). A captação de glicose também corresponde à atividade neuronal cortical regional. Assim, quando a retina é estimulada pela luz, a captação de glicose aumenta no córtex visual.

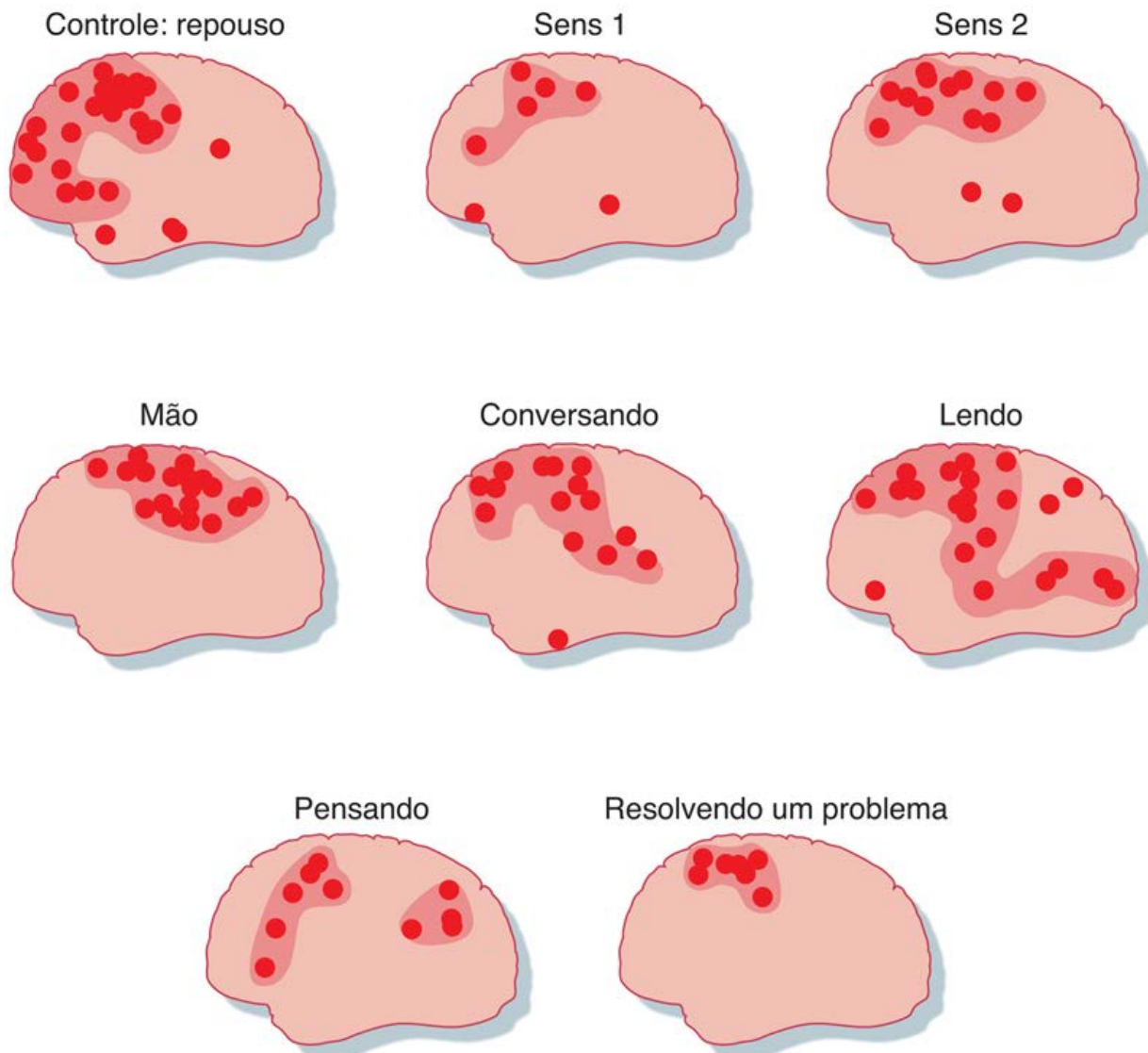


FIG. 17.41 Efeitos de Diferentes Estímulos sobre o Fluxo Sanguíneo Regional no Córtex Contralateral do Cérebro Humano. sSens 1, estimulação elétrica de baixa intensidade na mão; Sens 2, estimulação elétrica de alta intensidade (dolorosa) na mão. Demais estímulos conforme observado. (Redesenhado de Igarar DH. Brain Res. 1976;107:181.)

A unidade neurovascular desempenha um papel integral na regulação discreta do fluxo sanguíneo. A produção de compostos vasoativos associa o aumento da atividade neuronal a uma maior captação de oxigênio e glicose. No interior da unidade neurovascular, os astrócitos ligam os neurônios à microcirculação (Fig. 17.40). Em um polo, os astrócitos circundam os neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos nas sinapses. No outro polo, os astrócitos convergem para o músculo liso vascular e para as células endoteliais dos vasos cerebrais. Quando ativados pelo neurotransmissor glutamato ou acetilcolina, os astrócitos produzem trifosfato de inositol (IP_3), que provoca a liberação de Ca^{++} , que, por sua vez, ativa os canais de potássio de alta condutância (BK_{Ca}). A liberação de K^+ eleva a $[K^+]$ extracelular para 8 a 15 mEq/L no espaço entre o astrócito e o músculo liso arteriolar. A $[K^+]$ elevada provoca a hiperpolarização do músculo liso mediante a ativação da $Na^+/K^+-ATPase$ e o aumento da condutância dos canais de K^+ retificadores de influxo. A hiperpolarização reduz a entrada de Ca^{++} no músculo liso vascular porque o potencial de membrana é afastado do limiar. Portanto, a arteríola parenquimatosa dilata-se e o fluxo sanguíneo aumenta.

Com relação ao K^+ , estímulos como hipóxia, estimulação elétrica do encéfalo e convulsões provocam rápidos aumentos do fluxo sanguíneo encefálico e estão associados à elevação das concentrações de K^+ nos espaços perivasculares. Os aumentos de K^+ são semelhantes àqueles que produzem a dilatação das arteríolas piais quando o K^+ é aplicado topicamente nesses vasos. Quando o K^+ extracelular excede 15 mEq/L, as células dos músculos lisos despolarizam-se e a entrada de Ca^{++} aumenta para produzir a contração e a vasoconstrição. Portanto, a $[K^+]$ extracelular tem duplo efeito sobre a função dos músculos lisos, e a condutância de K^+ e o gradiente de concentração de K^+ são oriundos de suas ações sobre a $Na^+/K^+-ATPase$.

Os vasos encefálicos também são regulados pelo CO_2 . O aumento da tensão de CO_2 no sangue arterial ($PaCO_2$) provoca acentuada vasodilatação encefálica; por exemplo, a inalação de 7% de CO_2 aumenta em duas vezes o fluxo sanguíneo encefálico. Por outro lado, a redução da $PaCO_2$ causada pela hiperventilação diminui o fluxo sanguíneo encefálico. O CO_2 produz alterações na resistência arteriolar mediante alteração do pH perivascular. Quando a $PaCO_2$ e a concentração de HCO_3^- são alteradas de forma independente, o diâmetro dos vasos piais e o fluxo sanguíneo apresentam uma relação inversa com o pH independentemente do nível da $PaCO_2$ ou da $[HCO_3^-]$. A acidose produz acentuada vasodilatação das

arteríolas encefálicas. A vasodilatação é mediada por uma liberação muito localizada de Ca^{++} a partir do retículo endoplasmático (“vestígios” de Ca^{++}). Esse sinal local de Ca^{++} ativa os canais de alta condutância BK_{Ca} ; a subsequente hiperpolarização estabiliza a célula do músculo liso vascular e se opõe à vasoconstrição.



Na clínica

A elevação da pressão intracraniana, causada por um tumor encefálico, resulta no aumento da pressão arterial sistêmica. Essa resposta, denominada fenômeno de Cushing, é provocada pela estimulação isquêmica das regiões vasomotoras do bulbo. O fenômeno de Cushing ajuda a manter o fluxo sanguíneo encefálico em condições como a expansão de tumores intracranianos.

O dióxido de carbono difunde-se para o músculo liso vascular a partir do tecido encefálico ou do lúmen dos vasos sanguíneos, enquanto o H^+ presente no sangue é impedido pela barreira hematoencefálica de alcançar o músculo liso arteriolar. Portanto, os vasos encefálicos dilatam-se quando a $[\text{H}^+]$ do fluido cefalorraquidiano aumenta, mas esses vasos dilatam-se apenas minimamente em resposta ao aumento na $[\text{H}^+]$ do sangue arterial. A regulação química do fluxo sanguíneo encefálico pela PaCO_2 fica comprometida em seres humanos com disfunção endotelial (p. ex., diabetes, hipertensão); os papéis relativos do H^+ e do NO em resposta às alterações da PaCO_2 não estão claros.

A concentração de potássio também afeta o fluxo sanguíneo encefálico. A hipóxia, a estimulação elétrica do encéfalo e as convulsões provocam rápidos aumentos do fluxo sanguíneo encefálico e da $[\text{K}^+]$ no espaço perivascular. Os aumentos da $[\text{K}^+]$ são de magnitude semelhante àqueles que produzem a dilatação das arteríolas piaais quando da aplicação tópica de K^+ nesses vasos. Entretanto, o aumento da $[\text{K}^+]$ não se sustenta durante todo o período de estimulação encefálica. Portanto, somente o aumento inicial do fluxo sanguíneo encefálico pode ser atribuído à liberação de K^+ .

A adenosina também tem um efeito importante no fluxo sanguíneo encefálico. Os níveis de adenosina no encéfalo aumentam em resposta a condições como isquemia, hipoxemia, hipotensão, hipocapnia, estimulação elétrica do encéfalo e convulsões induzidas. A adenosina aplicada topicamente é um potente dilatador das arteríolas piaais. Qualquer intervenção que reduza o fornecimento de O_2 para o encéfalo ou aumente as demandas de O_2 do encéfalo resulta na rápida (5 segundos) formação de adenosina no tecido encefálico. Ao contrário das alterações no pH ou na $[\text{K}^+]$, a concentração de adenosina no encéfalo aumenta no início da alteração no fornecimento de O_2 e permanece elevada durante todo o período de desequilíbrio do O_2 . A adenosina liberada no fluido cefalorraquidiano durante a isquemia encefálica é incorporada aos nucleotídeos de adenina presentes no tecido encefálico. Esses fatores locais, tais como pH, K^+ e adenosina, atuam conjuntamente para ajustar o fluxo sanguíneo encefálico à atividade metabólica do encéfalo. A circulação encefálica produz hiperemia reativa e excelente autorregulação quando a pressão arterial está entre 60 e 160 mmHg. Uma pressão arterial média abaixo de 60 mmHg resulta em fluxo sanguíneo encefálico reduzido e síncope, enquanto uma pressão arterial média acima de 160 mmHg pode levar ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, à formação de edema encefálico. A hipercapnia ou qualquer outro vasodilatador potente elimina a autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico. Provavelmente, a autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico é mediada por um mecanismo miogênico modulado por um componente metabólico.

Circulação Intestinal

Anatomia

O trato gastrointestinal é suprido pelas artérias celiaca, mesentérica superior e mesentérica inferior. A artéria mesentérica superior transporta mais de 10% do débito cardíaco. As pequenas artérias mesentéricas formam uma extensa rede vascular na submucosa do trato gastrointestinal. Os ramos arteriais penetram nas camadas dos músculos longitudinais e circulares do trato e dão origem às arteríolas de terceira e quarta ordens. Algumas arteríolas de terceira ordem presentes na submucosa alimentam as pontas das vilosidades (Fig. 17.42).

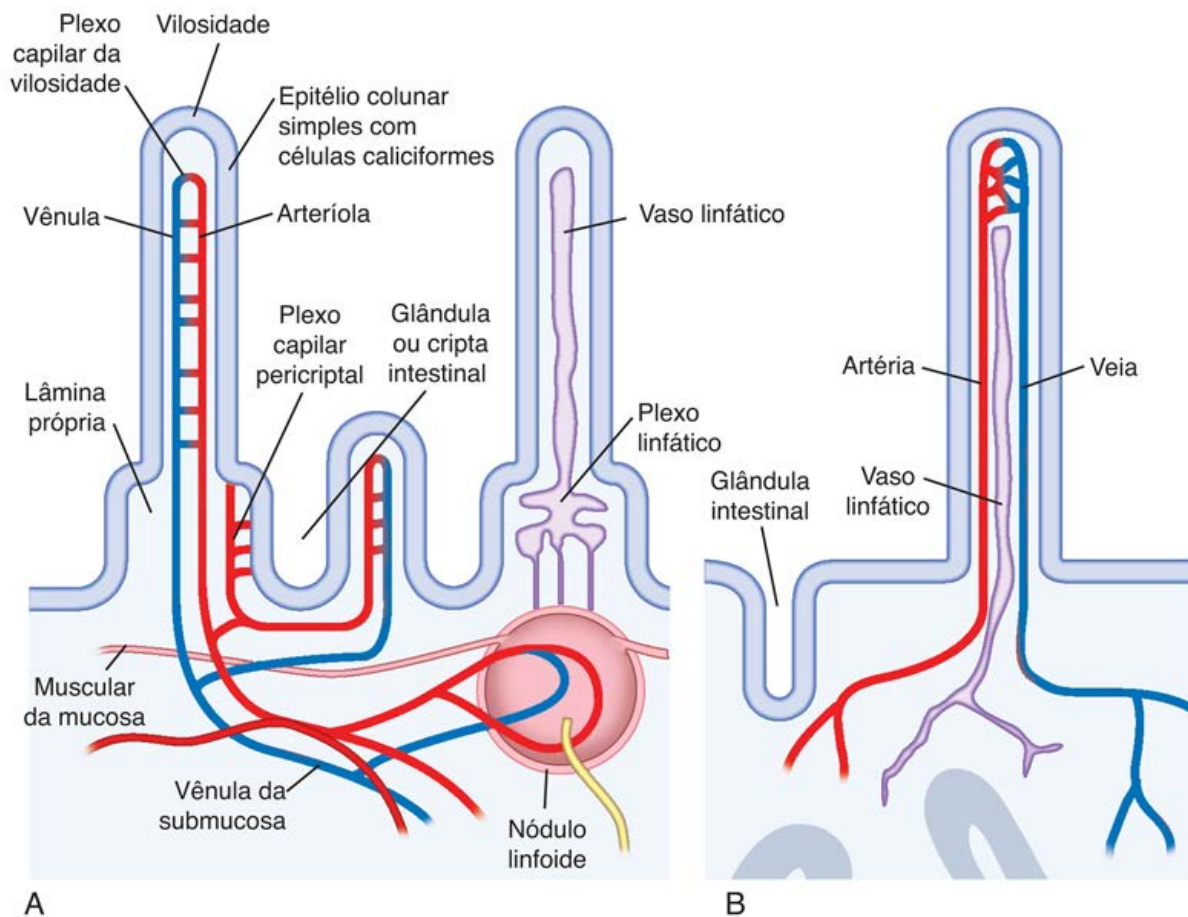


FIG. 17.42 Padrão da Microcirculação do Intestino Delgado. A, Os plexos capilares originam-se das arteríolas das vilosidades e também da cripta intestinal. O sangue sai da cripta através das vênulas e entra na circulação portal. B, Os vasos linfáticos têm origem na vilosidade e acabam por formar um plexo em sua base. (Redesenhado de Kierszenbaum A. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Philadelphia: Mosby; 2002.)

A direção do fluxo sanguíneo nos capilares e nas vênulas de uma vilosidade é oposta à da arteríola principal (Fig. 17.42). Esse arranjo constitui um sistema de troca contracorrente. A efetiva troca contracorrente permite a difusão do O_2 das artérias para as vênulas. Em baixas taxas de fluxo sanguíneo, uma porção substancial do O_2 pode ser desviada das arteríolas para as vênulas, próximo à base das vilosidades, reduzindo o fornecimento de O_2 para as células da mucosa localizadas na ponta das vilosidades. Quando o fluxo sanguíneo intestinal é muito baixo, o desvio de O_2 é tão grande que ocorre extensa necrose das vilosidades intestinais.

Regulação Neural

O controle neural da circulação mesentérica é quase exclusivamente simpático. O aumento da atividade simpática, através dos receptores α_1 -adrenérgicos, promove constrição das arteríolas mesentéricas e dos vasos de capacitância. Esses receptores são importantes para a circulação mesentérica. Entretanto, os receptores β_2 -adrenérgicos também estão presentes, de modo que o agonista isoproterenol causa vasodilatação.

Em resposta ao comportamento agressivo ou à estimulação artificial da área de “defesa” hipotalâmica, ocorre pronunciada vasoconstrição no leito vascular mesentérico. Essa vasoconstrição desloca o fluxo sanguíneo da circulação intestinal, menos importante, para os músculos esqueléticos, para o coração e para o encéfalo, mais cruciais.

Autorregulação

A autorregulação do fluxo sanguíneo não é tão bem desenvolvida na circulação intestinal quanto em outros leitos vasculares. O principal mecanismo responsável pela autorregulação é metabólico, embora um mecanismo miogênico provavelmente também participe do processo (Cap. 18). A concentração de adenosina no sangue venoso mesentérico aumenta quatro vezes após uma breve oclusão arterial, bem como durante uma maior atividade metabólica da mucosa intestinal, como durante a absorção de alimentos. A adenosina, um potente vasodilatador existente no leito vascular mesentérico, pode ser o principal mediador metabólico da autorregulação. Entretanto, a $[K^+]$ e a osmolalidade plasmática alterada também podem contribuir para a autorregulação.

O consumo de oxigênio pelo intestino delgado é controlado com mais rigor do que o fluxo sanguíneo. Experimentos realizados mostram que a captação de O_2 pelo intestino delgado permanece constante quando a pressão de perfusão arterial varia entre 30 e 125 mmHg.

Hiperemia Funcional

A ingestão alimentar aumenta o fluxo sanguíneo intestinal. A secreção de determinados hormônios gastrintestinais contribui para essa hiperemia. A gastrina e a colecistocinina aumentam o fluxo sanguíneo intestinal e elas são secretadas durante a ingestão de alimentos. A absorção alimentar também afeta o fluxo sanguíneo intestinal. O alimento não digerido não tem nenhuma influência vasoativa, enquanto vários produtos da digestão são potentes vasodilatadores. Entre os diversos componentes do quimo, os principais mediadores da hiperemia mesentérica são a glicose e os ácidos graxos.

Circulação Hepática

Anatomia

Normalmente, o fluxo sanguíneo para o fígado corresponde a aproximadamente 25% do débito cardíaco. O fluxo sanguíneo hepático é fornecido por duas fontes: a veia porta ($\approx 75\%$) e a artéria hepática. Como o sangue venoso portal já passou pelo leito capilar gastrintestinal, grande parte do O_2 do fluxo sanguíneo da veia porta já foi extraído. A artéria hepática fornece os 25% restantes do sangue, que está totalmente saturado com O_2 . Portanto, cerca de $3/4$ do O_2 utilizado pelo fígado são oriundos do sangue arterial hepático.

Pequenas ramificações da veia porta e da artéria hepática originam as vênulas portais terminais e as arteríolas hepáticas (Fig. 17.43). Esses vasos terminais adentram os ácinos hepáticos (a unidade funcional do fígado) em seu ponto central. O sangue flui desses vasos terminais para os capilares sinusoidais, que constituem a rede capilar do fígado. Os capilares sinusoidais irradiam-se em direção à periferia dos ácinos, onde se conectam com as vênulas hepáticas terminais. O sangue procedente dessas vênulas terminais drena para ramos progressivamente maiores das veias hepáticas, que são tributárias da veia cava inferior.

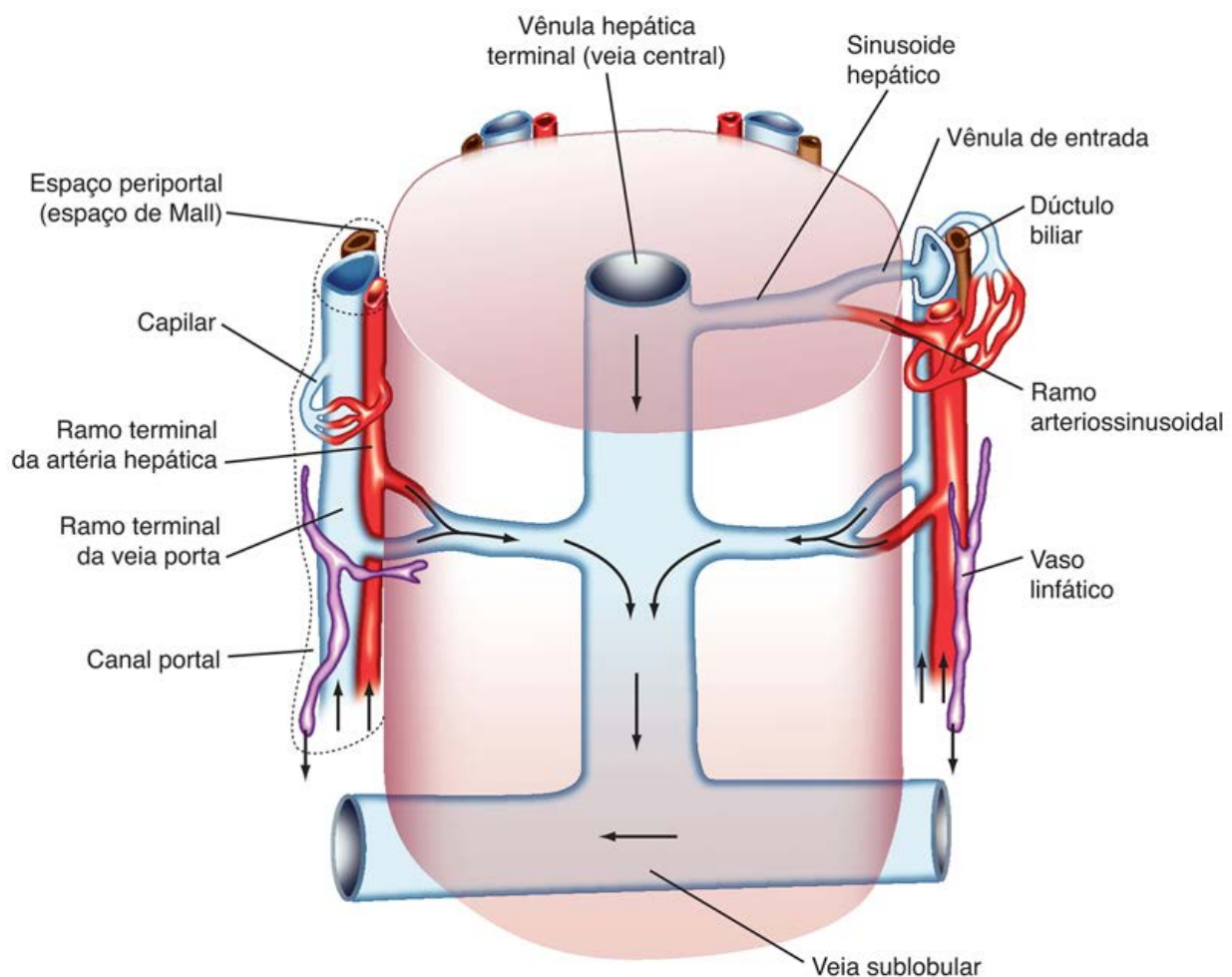


FIG. 17.43 Microcirculação do Ácino Hepático. As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo das porções terminais da artéria hepática e da veia porta para os capilares sinusoidais. A mistura de sangue arterial e venoso flui para a veia central e depois entra na veia sublobular. (Redesenhado de Ross MH, Pawling W. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.)

Hemodinâmica

A pressão arterial média na veia porta é de aproximadamente 10 mmHg, e na artéria hepática, de aproximadamente 90 mmHg. A resistência dos vasos a montante dos capilares sinusoidais hepáticos é consideravelmente maior do que a dos vasos a jusante. Consequentemente, a pressão nos capilares sinusoidais é apenas 2 ou 3 mmHg maior do que a pressão nas veias hepáticas e na veia cava inferior. A relação entre as resistências pré-sinusoidal e pós-sinusoidal é muito maior no fígado do que em qualquer outro leito vascular. Desse modo, fármacos e outras intervenções que alteram a resistência pré-sinusoidal normalmente afetam ligeiramente a pressão nos capilares sinusoidais e a troca de fluidos através da parede sinusoidal. Entretanto, as alterações nas pressões venosas hepática e central são transmitidas quase quantitativamente aos capilares sinusoidais hepáticos e afetam profundamente a troca trans-sinusoidal de fluidos.

Regulação de Fluxo

O fluxo sanguíneo nos sistemas venoso portal e arterial hepático varia reciprocamente. Quando interrompido em um sistema, o fluxo sanguíneo aumenta no outro, mas não compensa totalmente o fluxo reduzido no primeiro sistema.

O sistema venoso portal não é autorregulado. À medida que a P_v e o fluxo aumentam, a resistência permanece constante ou diminui. O sistema arterial hepático, no entanto, é autorregulado e a adenosina pode estar envolvida nesse ajuste do fluxo sanguíneo.

O fígado tende a manter constante o consumo de O_2 , visto que a extração de O_2 do sangue hepático é muito eficiente. À medida que a taxa de fornecimento de O_2 ao fígado varia, este órgão faz a compensação por meio de uma adequada alteração da fração de O_2 extraída do sangue. Essa extração é facilitada pela distância entre os vasos pré-sinusoidais do centro acinar e os vasos pós-sinusoidais da periferia do ácino (Fig. 17.43). A grande distância entre esses tipos de vasos impede a troca contracorrente de O_2 , ao contrário da troca contracorrente que ocorre em uma vilosidade intestinal.

Os nervos simpáticos comprimem os vasos de resistência pré-sinusoidais nos sistemas venoso portal e arterial hepático. Entretanto, os efeitos neurais sobre os vasos de capacitância são mais importantes. O fígado contém aproximadamente 15% do volume sanguíneo total do corpo. Em certas condições, como em resposta a hemorragias, cerca da metade do volume sanguíneo hepático pode ser rapidamente expelido pela constrição dos vasos de capacitância (Cap. 19). Assim, o fígado é um importante reservatório de sangue nos seres humanos.



Na clínica

Quando a pressão venosa central é elevada, como na insuficiência cardíaca congestiva, grandes volumes de água plasmática difundem-se do fígado para a cavidade peritoneal; esse acúmulo de fluido no abdome é conhecido como ascite. A extensa fibrose do fígado, como na cirrose hepática, aumenta acentuadamente a resistência vascular hepática, elevando substancialmente a pressão no sistema venoso portal. O consequente aumento da pressão hidrostática capilar através da circulação esplâncnica também leva a uma extensa transudação de fluido para a cavidade abdominal. Da mesma forma, a pressão pode subir substancialmente também em outras veias que formam anastomose com a veia porta. Por exemplo, as veias do esôfago podem aumentar consideravelmente de tamanho e formar varizes esofágicas. Essas varizes podem romper-se e provocar um grave sangramento interno que geralmente é fatal. Para evitar esses problemas graves associados à P_v portal elevada na cirrose hepática, uma anastomose (shunt portocava) geralmente é inserida por meio cirúrgico entre a veia porta e a veia cava inferior para reduzir a P_v portal.

Regulação do Coração e dos Vasos

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder às seguintes questões:

1. De que maneira os sistemas nervosos simpático e parassimpático regulam as funções do coração e dos vasos?
2. Que fatores afetam a regulação simpática diferencial dos vasos de resistência e de capacitância?
3. De que maneira o barorreflexo mimetiza o funcionamento do reflexo proprioceptor dos músculos esqueléticos?
4. Quais os dois principais mecanismos intrínsecos ao músculo cardíaco que regulam o desempenho miocárdico?
5. Quais os principais hormônios que regulam o desempenho miocárdico?
6. De que maneira o desempenho miocárdico é afetado pelas alterações nas concentrações de O_2 , CO_2 e H^+ no sangue arterial?
7. Qual é o mecanismo miogênico do músculo liso vascular e de que maneira ele participa da regulação do fluxo sanguíneo tecidual?
8. Quais são os fatores humorais que participam da regulação do fluxo sanguíneo e quais as suas ações?

Regulação da Frequência Cardíaca e Desempenho Miocárdico

Débito cardíaco é definido como a quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto. O débito cardíaco pode ser alterado pela variação da frequência cardíaca ou do volume de sangue ejetado por qualquer um dos ventrículos a cada batimento cardíaco; esse volume denomina-se volume sistólico. Matematicamente, o débito cardíaco (DC) pode ser expresso como o produto da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (VS):

$$DC = FC \times VS$$

Equação 18.1

Portanto, para compreender como a atividade cardíaca é controlada, deve-se considerar como a frequência cardíaca e o volume sistólico são regulados. A frequência cardíaca é regulada pela atividade do sistema nervoso autônomo na modulação do marca-passo cardíaco intrínseco. O volume sistólico é determinado pelo desempenho do miocárdio (determinado pela contratilidade das células cardíacas) e pelas cargas hemodinâmicas sobre o coração. Todos essas determinantes são interdependentes na medida em que a alteração em um determinante do débito cardíaco quase invariavelmente altera o outro.

Controle Nervoso da Frequência Cardíaca

Embora determinados fatores locais, como variações de temperatura e estiramento do tecido, possam afetar a frequência cardíaca, o sistema nervoso autônomo é o principal meio pelo qual a frequência cardíaca é controlada.

A frequência cardíaca média de repouso é de aproximadamente 70 batimentos por minuto (bpm) em adultos normais, e é significativamente maior em crianças. Durante o sono, a frequência cardíaca diminui de 10 a 20 bpm. A frequência cardíaca pode aumentar durante uma situação de excitação emocional, e durante o exercício físico pode chegar a frequências bem acima de 150 bpm. Em atletas bem treinados, a frequência de repouso normal é de apenas cerca de 50 bpm.

Ambas as divisões do sistema nervoso autônomo influenciam tonicamente o marca-passo cardíaco, que normalmente é o nó sinoatrial (SA). O sistema nervoso simpático intensifica o automatismo, enquanto o sistema nervoso parassimpático o inibe. As variações da frequência cardíaca, em geral, envolvem a ação recíproca dessas duas divisões do sistema nervoso autônomo. Assim, a frequência cardíaca normalmente aumenta com a combinação de redução da atividade parassimpática com aumento da atividade simpática; a frequência cardíaca diminui com as variações opostas da atividade neural autônoma.

O tônus parassimpático normalmente predomina em indivíduos saudáveis em repouso. Quando é administrada atropina, um antagonista de receptor muscarínico que bloqueia os efeitos parassimpáticos, em um indivíduo em repouso, geralmente a frequência cardíaca aumenta substancialmente. Se em um indivíduo em repouso é administrado propranolol, um antagonista de receptor β -adrenérgico que bloqueia os efeitos simpáticos, a frequência cardíaca normalmente apresenta uma leve redução (Fig. 18.1). Quando ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas, a frequência cardíaca média de adultos jovens é de aproximadamente 100 bpm. A frequência que prevalece após o bloqueio autônomo completo é denominada frequência cardíaca intrínseca.

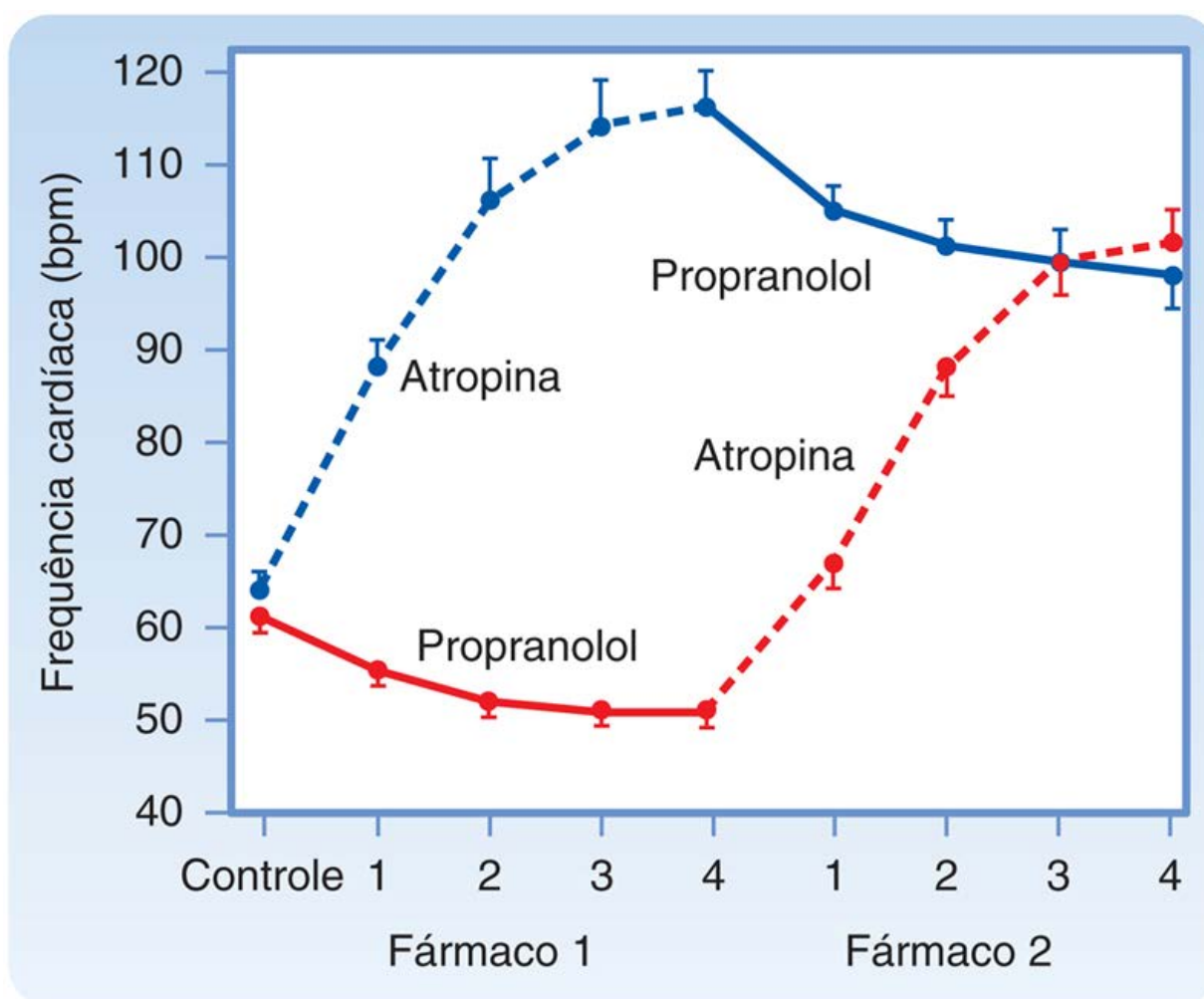


FIG. 18.1 Efeitos de quatro doses iguais de atropina (antagonista de receptor muscarínico que bloqueia os efeitos parassimpáticos) e de propranolol (antagonista de receptor β -adrenérgico que bloqueia os efeitos simpáticos) sobre a frequência cardíaca de 10 jovens saudáveis do sexo masculino. Na metade dos ensaios, a atropina foi administrada primeiro (curva de cima); na outra metade, o propranolol foi administrado primeiro (curva de baixo). Bpm, batimentos por minuto. (Redesenhado de Katona PG, et al. J Appl Physiol. 1982;52:1652.)

Vias Parassimpáticas

As fibras parassimpáticas cardíacas têm origem na medula oblonga, nas células localizadas no núcleo motor dorsal do nervo vago ou no núcleo ambíguo (Cap. 11). Nos seres humanos, as fibras vagais centrífugas passam inferiormente pelo pescoço próximo às artérias carótidas comuns e, depois, pelo mediastino para fazerem sinapses com as células pós-ganglionares vagais. Essas células estão localizadas na superfície epicárdica ou nas paredes do coração. A maioria das

células ganglionares vagais está localizada em depósitos epicárdicos de gordura, próximo aos nós sinoatriais (SA) e atrioventriculares (AV).

Os nervos vagos direito e esquerdo encontram-se distribuídos por diferentes estruturas cardíacas. O nervo vago direito afeta predominantemente o nó SA; a estimulação desse nervo retarda o disparo do nó SA, podendo até interromper o disparo por vários segundos. O nervo vago esquerdo inibe principalmente o tecido de condução AV produzindo vários graus de bloqueio AV (Cap. 16). Entretanto, a distribuição das fibras vagais eferentes é sobreposta de tal modo que a estimulação do nervo vago esquerdo também deprime o nó SA, enquanto a estimulação do nervo vago direito impede a condução AV.

Os nós SA e AV são ricos em acetilcolinesterase, uma enzima que hidrolisa rapidamente o neurotransmissor acetilcolina (ACh). Os efeitos de um determinado estímulo vagal decaem muito rapidamente (Fig. 18.2A) quando a estimulação vagal cessa devido à rápida destruição da ACh. Além disso, os efeitos vagais sobre a função nodal SA e AV têm uma latência muito curta (≈ 50 a 100 ms) porque a ACh liberada ativa rapidamente os canais especiais de potássio regulados por ACh (K_{ACh}) nas células cardíacas. Esses canais abrem-se rapidamente, pois o receptor muscarínico está associado diretamente ao canal K_{ACh} por uma proteína de ligação ao nucleotídeo de guanina. Essas duas características dos nervos vagos – breve latência e rápido declínio da resposta – permitem que esses nervos exerçam o controle da função nodal SA e AV batimento a batimento.

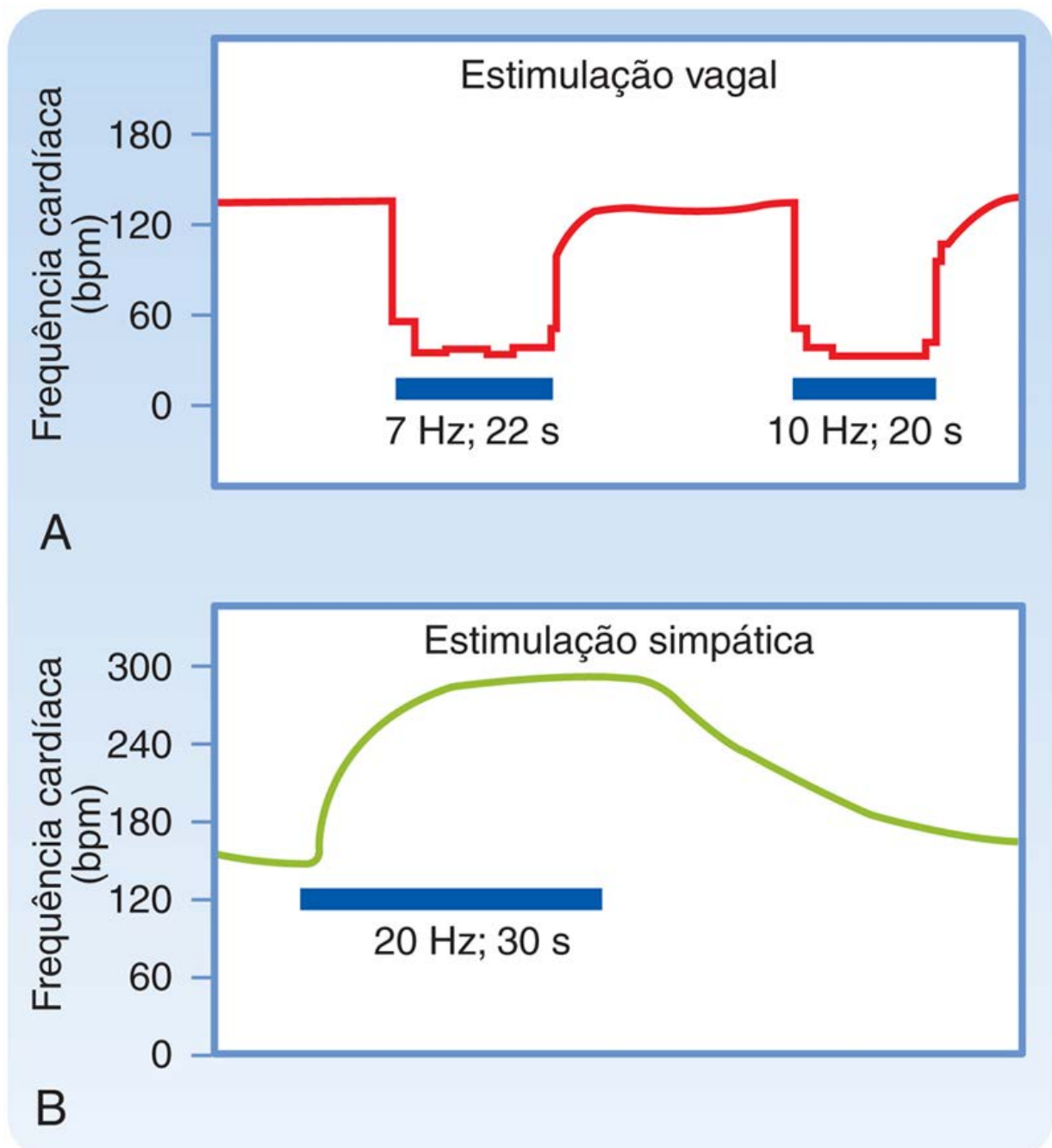


FIG. 18.2 Alterações na frequência cardíaca provocadas por estimulação (barras horizontais) dos nervos vagos (A) e nervos simpáticos (B). Bpm, batimentos por minuto. (Modificado de Warner HR, Cox A. J Appl Physiol. 1962;17:349.)

As influências parassimpáticas normalmente predominam sobre os efeitos simpáticos no nó SA, como mostra a [Figura 18.3](#). Quando a frequência da estimulação simpática aumenta de 0 para 4 Hz, a frequência cardíaca aumenta aproximadamente 80 bpm na ausência de estimulação vagal (0 Hz). Entretanto, quando os nervos vagos são estimulados a 8 Hz, o aumento da frequência de estimulação simpática de 0 para 4 Hz tem influência desprezível sobre a frequência cardíaca.

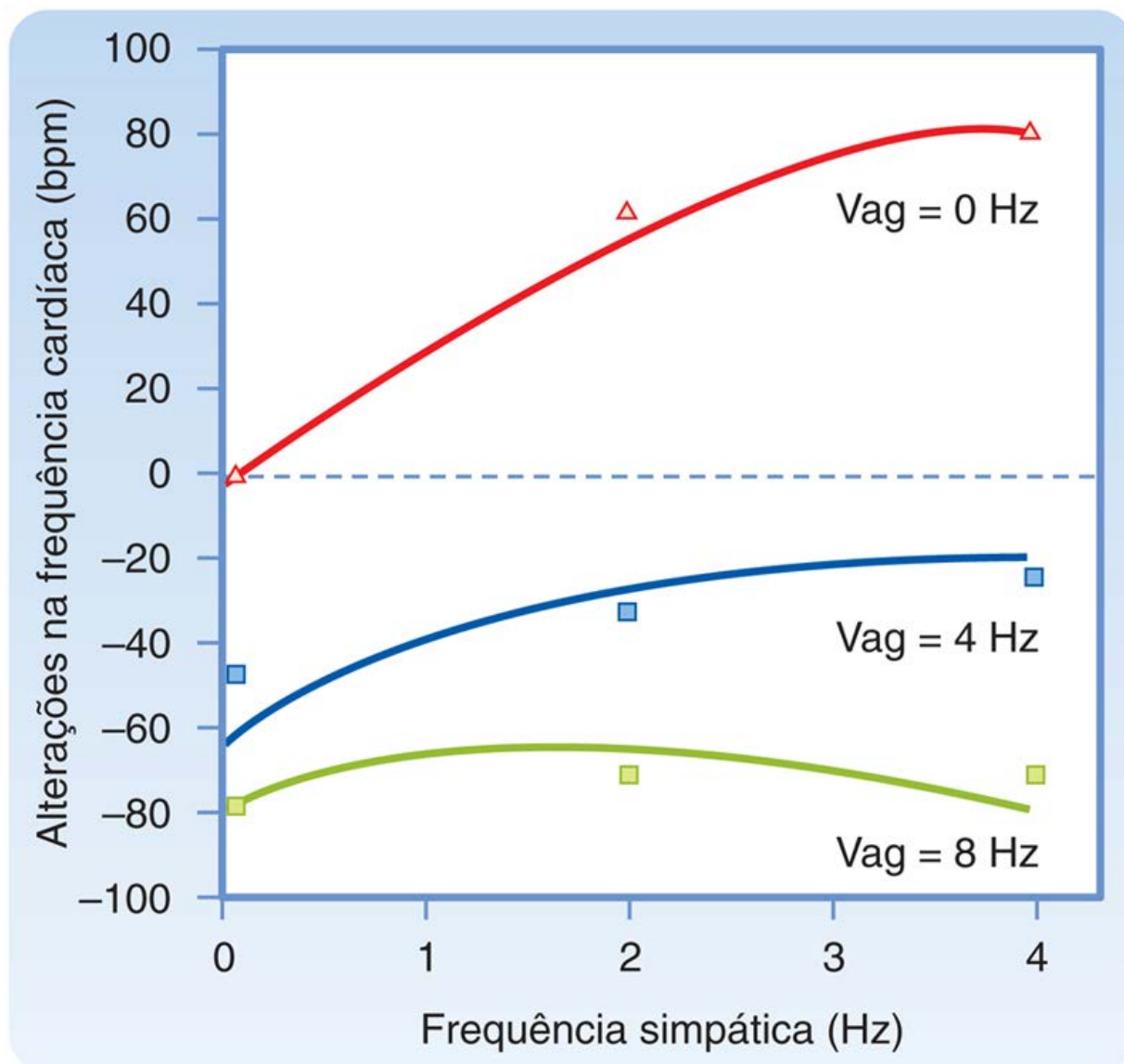


FIG. 18.3 Alterações na Frequência Cardíaca quando os Nervos Vagos e os Nervos Cardíacos Simpáticos São Estimulados Simultaneamente. Os nervos simpáticos foram estimulados a 0, 2 e 4 Hz na presença da estimulação dos nervos vagos (Vag) a 0, 4 e 8 Hz. Bpm, batimentos por minuto. (Modificado de Levy MN, Zieske H. J Appl Physiol. 1969;27:465.)

Vias Simpáticas

As fibras simpáticas cardíacas têm origem nas colunas intermediolaterais de cinco ou seis segmentos torácicos superiores e de um ou dois segmentos cervicais inferiores da medula espinal ([Cap. 11](#)). Essas fibras emergem da coluna espinal através dos ramos comunicantes brancos e entram nas cadeias paravertebrais dos gânglios. Dependendo da espécie, os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares fazem sinapse principalmente nos gânglios estrelado ou cervical médio. No mediastino, as fibras pós-ganglionares simpáticas e as fibras pré-ganglionares parassimpáticas juntam-se para formar um plexo entrelaçado de nervos eferentes mistos para o coração.

As fibras pós-ganglionares simpáticas desse plexo chegam na base do coração ao longo da superfície adventícia dos vasos maiores. A partir da base do coração, essas fibras distribuem-se para as diversas câmaras como um extenso plexo epicárdico e, em seguida, penetram no miocárdio, geralmente acompanhando os vasos coronários.

Em contraste com a abrupta interrupção da resposta após a atividade vagal, os efeitos da estimulação simpática diminuem gradativamente depois que a estimulação cessa ([Fig. 18.2B](#)). Os terminais nervosos captam até 70% da norepinefrina liberada durante a estimulação simpática; grande parte do restante é removida pela corrente sanguínea. Esses processos são lentos. Além disso, os efeitos facilitadores da estimulação simpática sobre o coração atingem valores de

estado estável de modo muito mais lento do que os efeitos inibitórios da estimulação vagal. O início da resposta cardíaca à estimulação simpática começa lentamente por duas razões. Primeiro, a norepinefrina parece ser liberada lentamente pelas terminações nervosas simpáticas. Segundo, os efeitos cardíacos da norepinefrina liberada pelos neurônios são mediados principalmente por um sistema de segundo mensageiro relativamente lento que envolve o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc; [Cap. 3](#)). Consequentemente, a atividade simpática altera a frequência cardíaca e a condução AV de forma muito mais lenta do que a atividade vagal. Assim, a atividade vagal pode exercer o controle da função cardíaca batimento a batimento, a atividade simpática, não.

Controle por Centros Superiores

A estimulação de várias regiões do encéfalo pode ter efeitos significativos sobre a frequência cardíaca, o ritmo e a contratilidade ([Cap. 11](#)). No córtex cerebral, os centros reguladores da função cardíaca estão localizados na metade anterior do encéfalo, principalmente no lobo frontal, no córtex orbital, no córtex motor e no pré-motor, na porção anterior do lobo temporal, na ínsula e no giro cingulado. A estimulação dos núcleos ventrais e mediais da linha média do tálamo provoca taquicardia. A estimulação das regiões posterior e posterolateral do hipotálamo também pode alterar a frequência cardíaca. Os estímulos aplicados no campo H2 de Forel na região posterior do hipotálamo provocam diversas respostas cardiovasculares, como taquicardia e movimentos associados dos membros; essas alterações assemelham-se às aquelas observadas durante o exercício físico. Sem dúvida, os centros corticais e hipotalâmicos iniciam as reações cardíacas que ocorrem durante a excitação, a ansiedade e outros estados emocionais. Os centros hipotalâmicos iniciam também a resposta cardíaca às alterações na temperatura ambiente. Alterações de temperatura induzidas experimentalmente no hipotálamo pré-óptico anterior alteram a frequência cardíaca e a resistência periférica.

A estimulação da região para-hipoglossal do bulbo ativa reciprocamente as vias simpáticas cardíacas e inibe as vias parassimpáticas. Em determinadas regiões dorsais do bulbo, áreas distintas aceleradoras (aumentam a frequência cardíaca) e potencializadoras (aumentam a contratilidade cardíaca) cardíacas foram detectadas em animais com os nervos vagos transeccionados. As regiões aceleradoras são mais abundantes no lado direito, enquanto as regiões potencializadoras são mais prevalentes no lado esquerdo. Existe uma distribuição semelhante também no hipotálamo. Por essa razão, as fibras simpáticas descem, em sua maioria, ipsilateralmente pelo tronco encefálico.



Na clínica

Os centros corticais têm efeitos importantes na função autônoma. A ínsula exerce uma distinta regulação no equilíbrio entre as ações simpáticas e parassimpáticas sobre o sistema cardiovascular. Nos pacientes submetidos à estimulação elétrica, os estímulos aplicados ao córtex insular esquerdo provocam predominantemente respostas parassimpáticas (bradicardia e vasodilatação), enquanto os estímulos aplicados ao córtex insular direito provocam ações simpáticas (taquicardia e vasoconstrição). Como previsto, pacientes com lesão aguda no córtex insular esquerdo induzida agudamente por um acidente vascular encefálico (AVE) apresentam maior tônus simpático e maior risco de arritmias e mortalidade por eventos cardiovasculares. Quando o córtex insular direito é agudamente afetado pelo AVE, a incidência de mortalidade/morbidade por eventos cardiovasculares permanece inalterada.

Reflexo Barorreceptor

Alterações súbitas na pressão arterial iniciam um reflexo que provoca uma alteração inversa na frequência cardíaca ([Fig. 18.4](#)). Os barorreceptores localizados no arco aórtico e nos seios carotídeos são responsáveis por esse reflexo (veja seção “Barorreceptores Arteriais”). A relação inversa entre a frequência cardíaca e a pressão arterial geralmente é mais pronunciada na faixa intermediária da pressão arterial. Abaixo dessa faixa intermediária, a frequência cardíaca mantém um valor constante elevado; acima dessa faixa, a frequência cardíaca mantém um valor constante baixo.

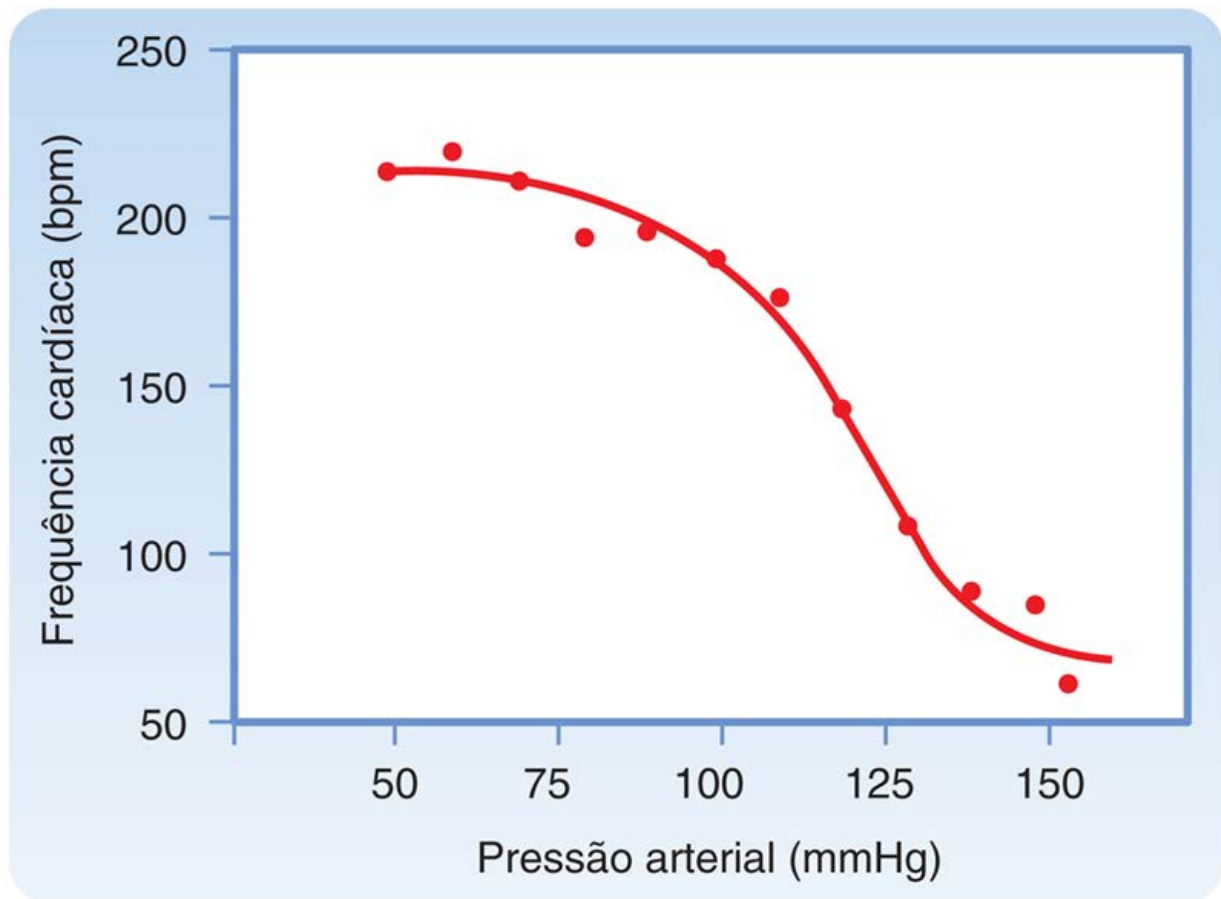


FIG. 18.4 Dados experimentais mostrando que a frequência cardíaca diminui à medida que a pressão arterial aumenta. Bpm, batimentos por minuto. (Adaptado de Cornish KG, et al. Am J Physiol. 1989;257:r595.)

Os efeitos das variações de pressão nos seios carotídeos sobre a atividade dos nervos cardíacos autônomos estão descritos na [Figura 18.5](#), que mostra que, dentro de uma faixa intermediária de pressão nos seios carotídeos (100 a 180 mmHg), ocorrem alterações recíprocas nas atividades eferentes vagal e simpática. Abaixo dessa faixa de pressão nos seios carotídeos, a atividade simpática é intensa, enquanto a atividade vagal é praticamente inexistente. Por outro lado, acima da faixa intermediária de pressão nos seios carotídeos, a atividade vagal é intensa e a atividade simpática é mínima.

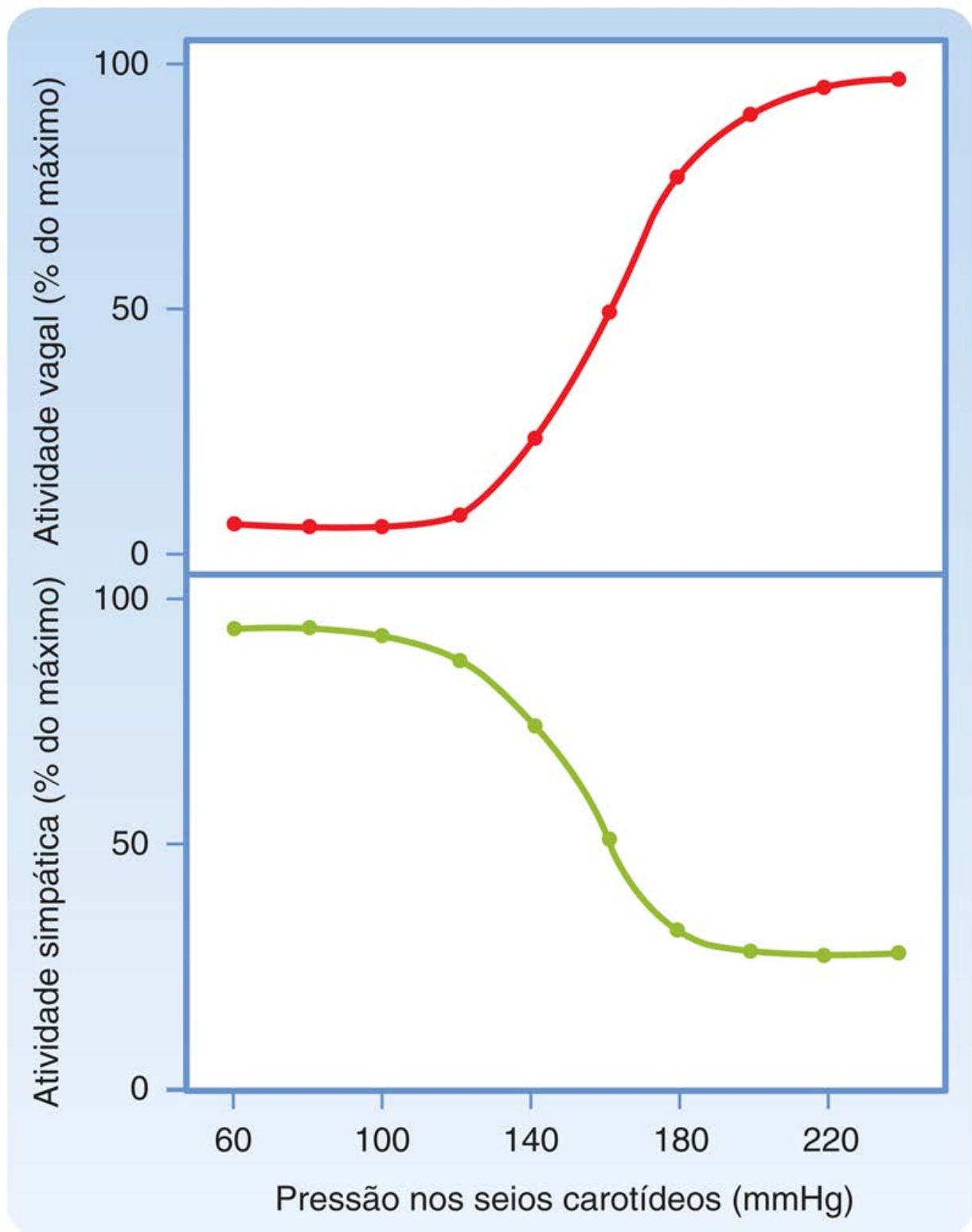


FIG. 18.5 Dados experimentais mostrando que o aumento da pressão nos seios carotídeos resulta na redução da atividade dos nervos simpáticos eferentes (Simp) e no aumento da atividade dos nervos cardíacos vagais. (Adaptado de Kollai M, Koizumi K. Arch Pflügers. 1989;413:365.)

Reflexo de Bainbridge, Receptores Atriais e Peptídeo Natriurético Atrial

Em 1915, Francis A. Bainbridge relatou que a infusão de sangue ou de solução salina em cães acelerava a frequência cardíaca dos animais. Esse aumento não pareceu estar ligado à pressão arterial porque a frequência cardíaca aumentou independentemente de a pressão arterial variar ou não. Entretanto, Bainbridge observou também que a frequência cardíaca aumentava quando a pressão venosa central subia suficientemente para distender o lado direito do coração. Essa resposta denomina-se reflexo de Bainbridge. A transecção bilateral dos nervos vagos eliminava essa resposta.

Muitos pesquisadores confirmaram as observações de Bainbridge e notaram que a magnitude e a direção da resposta dependem da frequência cardíaca prevalente. Quando a frequência cardíaca é baixa, as infusões intravenosas de sangue ou de soluções eletrolíticas normalmente aceleram o coração. Em frequências mais altas, no entanto, essas infusões geralmente desaceleram o coração. O que explica essas diferentes respostas? Aumentos do volume sanguíneo não só provocam o

reflexo de Bainbridge, como também ativam outros reflexos (notadamente, o reflexo barorreceptor). Esses outros reflexos tendem a causar alterações opostas na frequência cardíaca. Portanto, as alterações na frequência cardíaca provocadas por variações do volume sanguíneo são resultantes desses efeitos reflexos antagônicos (Fig. 18.6). Evidentemente, o reflexo de Bainbridge predomina sobre o reflexo barorreceptor quando o volume sanguíneo aumenta, mas o reflexo barorreceptor prevalece sobre o reflexo de Bainbridge quando o volume sanguíneo diminui.



FIG. 18.6 As Infusões Intravenosas de Sangue ou de Soluções Eletrolíticas Tendem a Aumentar a Frequência Cardíaca por meio do Reflexo de Bainbridge e Diminuir a Frequência Cardíaca por meio do Reflexo Barorreceptor. A variação efetiva da frequência cardíaca induzida por essas infusões resulta desses dois efeitos opostos.

Ambos os átrios possuem receptores afetados pelas variações no volume sanguíneo e que influenciam a frequência cardíaca. Esses receptores estão localizados principalmente nas junções venoatriais: no átrio direito em suas junções com as veias cavas e no átrio esquerdo em suas junções com as veias pulmonares. A distensão desses receptores atriais envia impulsos aferentes para o tronco encefálico pelos nervos vagos. Os impulsos eferentes são enviados do tronco encefálico para o nó SA pelas fibras de ambas as divisões autônomas.

A resposta cardíaca a essas alterações na atividade neural autônoma é altamente seletiva. Mesmo quando o aumento reflexo da frequência cardíaca é grande, as alterações na contratilidade ventricular geralmente são desprezíveis. Além disso, o aumento da frequência cardíaca induzido por estimulação neural normalmente não ocorre acompanhado do aumento da atividade simpática nas arteríolas periféricas.

A estimulação dos receptores atriais aumenta não apenas a frequência cardíaca, mas também o volume urinário. A atividade reduzida das fibras dos nervos simpáticos renais pode ser parcialmente responsável por essa diurese. Entretanto, o principal mecanismo parece ser uma redução neuralmente mediada da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético) pela glândula hipófise posterior (Caps. 35 e 41). O estiramento das paredes atriais também libera o peptídeo natriurético atrial (ANP) a partir dos átrios.¹ O ANP, um peptídeo de 28 aminoácidos, exerce potentes efeitos diuréticos e natriuréticos sobre os rins (Cap. 35), assim como efeitos vasodilatadores sobre os vasos de resistência e de capacitância. Portanto, o ANP é um importante regulador do volume sanguíneo e da pressão arterial.



Na clínica

Na insuficiência cardíaca congestiva, o NaCl e a água são retidos, principalmente porque a estimulação pelo sistema renina-angiotensina aumenta a liberação de aldosterona do córtex adrenal. O nível plasmático do peptídeo natriurético atrial também aumenta na insuficiência cardíaca congestiva. Ao aumentar a excreção renal de NaCl e água, o peptídeo natriurético atrial reduz gradualmente a retenção de fluidos e as consequentes elevações da pressão venosa central e da pré-carga cardíaca.

Arritmia Sinusal Respiratória

As variações rítmicas da frequência cardíaca, que ocorrem na frequência respiratória, são detectáveis na maioria das pessoas e tendem a ser mais pronunciadas em crianças. A frequência cardíaca normalmente acelera durante a inspiração e desacelera durante a expiração (Fig. 18.7).

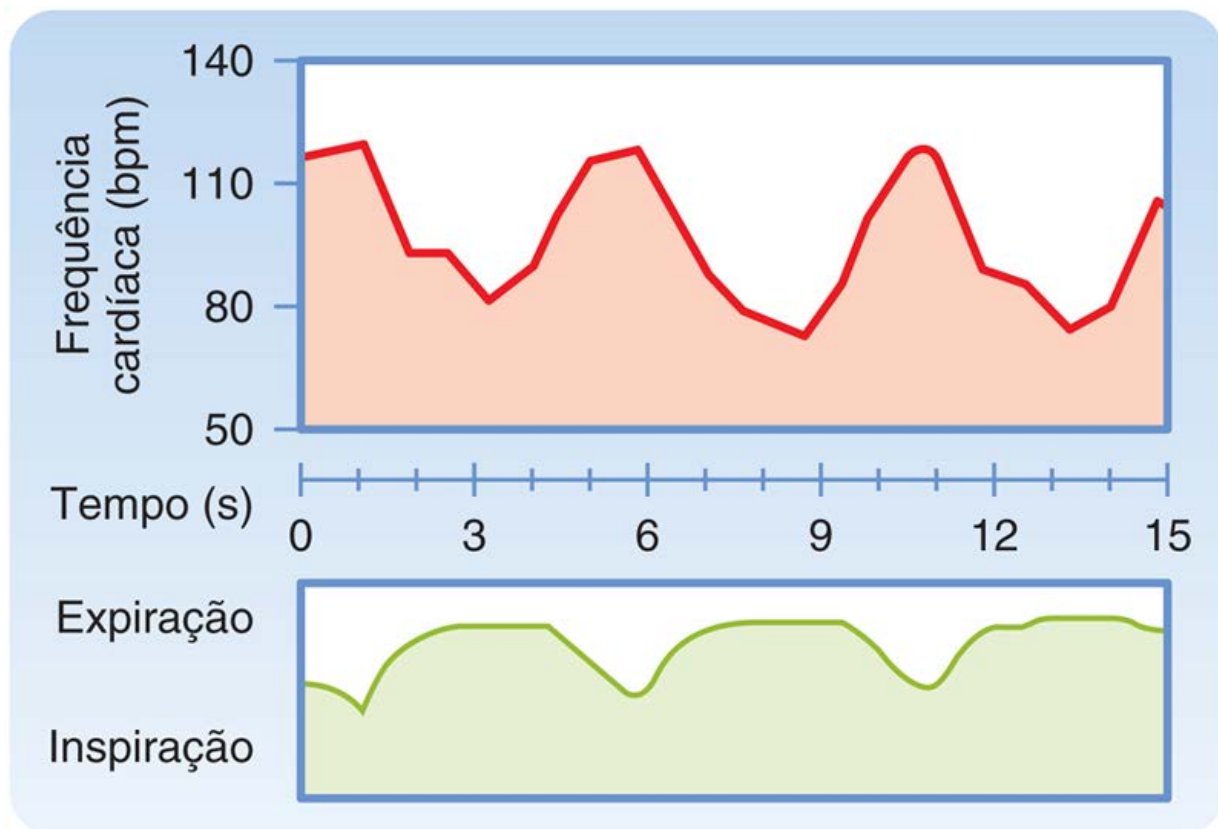


FIG. 18.7 Arritmia Sinusal Respiratória. Observe que a frequência cardíaca aumenta durante a inspiração e diminui durante a expiração. Bpm, batimentos por minuto. (Modificado de Warner MR, et al. Am J Physiol. 1986;251:H1134.)

Os registros a partir dos nervos cardíacos autônomos revelam que a atividade neural aumenta nas fibras simpáticas durante a inspiração e nas fibras vagais durante a expiração. A resposta da frequência cardíaca à interrupção da estimulação vagal é muito rápida porque, como já discutido, a ACh liberada pelos nervos vagos é rapidamente hidrolisada pela acetilcolinesterase. Essa curta latência permite que a frequência cardíaca varie ritmicamente com a frequência respiratória. Por outro lado, a norepinefrina liberada periodicamente nas terminações simpáticas é removida de forma muito lenta. Consequentemente, as variações rítmicas da atividade simpática que acompanham a inspiração não induzem quaisquer alterações oscilatórias consideráveis na frequência cardíaca. Assim, a arritmia sinusal respiratória é causada quase totalmente pelas alterações na atividade vagal. De fato, a arritmia sinusal respiratória é exagerada quando o tônus vagal aumenta.

Tanto os fatores reflexos quanto os fatores centrais ajudam a provocar arritmia sinusal respiratória (Fig. 18.8). Os receptores de estiramento pulmonar são estimulados durante a inspiração, e essa ação leva a um aumento reflexo da frequência cardíaca. As vias aferentes e eferentes desse reflexo localizam-se nos nervos vagos. A pressão intratorácica também diminui durante a inspiração e, por conseguinte, aumenta o retorno venoso para o lado direito do coração (Cap. 19). O consequente estiramento do átrio direito ativa o reflexo de Bainbridge. Após o retardo necessário para que o retorno venoso aumentado alcance o lado esquerdo do coração, o débito do ventrículo esquerdo aumenta e eleva a pressão arterial. Esse aumento da pressão arterial, por sua vez, reduz a frequência cardíaca por meio do reflexo barorreceptor.

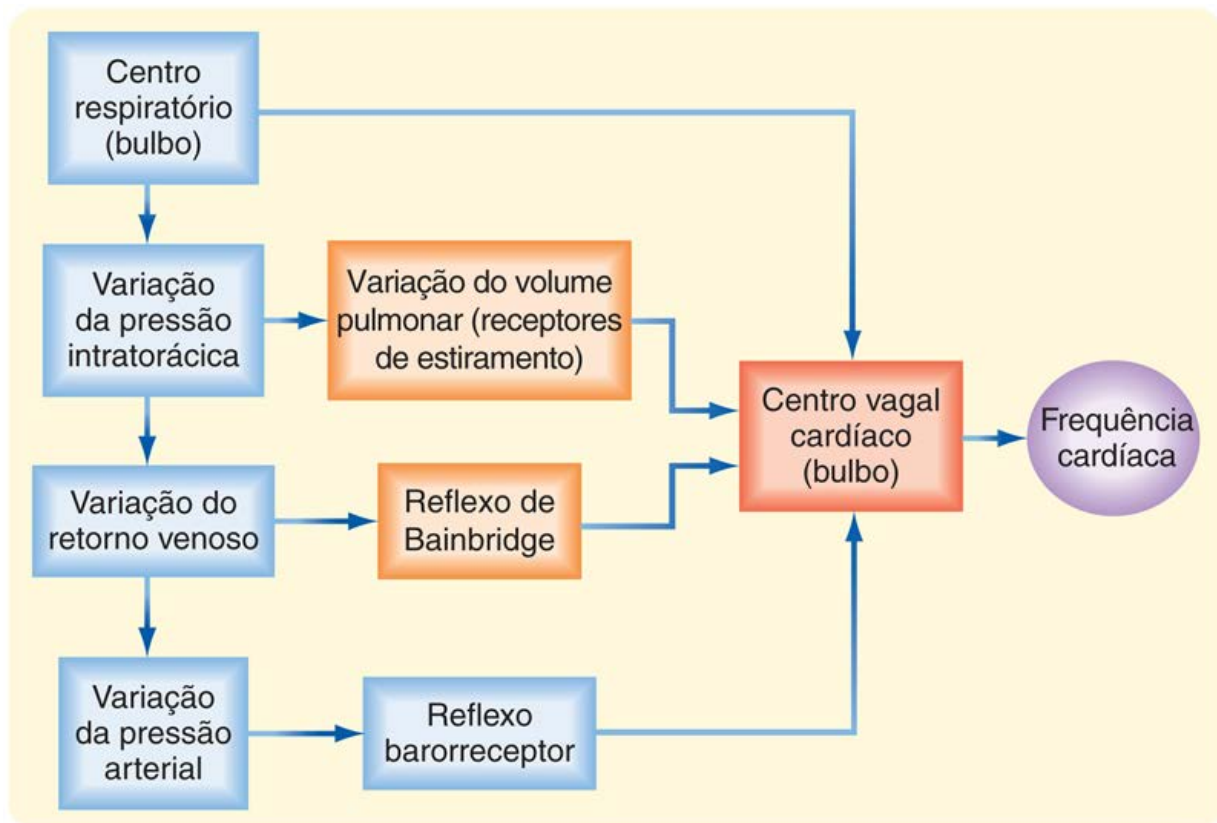


FIG. 18.8 A arritmia sinusal respiratória é gerada por uma interação direta entre os centros respiratório e cardíaco no bulbo, bem como pelos reflexos originários dos receptores de estiramento nos pulmões, dos receptores de estiramento no átrio direito (reflexo de Bainbridge), e dos barorreceptores nos seios carotídeos e no arco aórtico.

Os fatores centrais também são responsáveis pela arritmia cardíaca respiratória. O centro respiratório no bulbo influencia diretamente os centros autônomos cardíacos (Fig. 18.8). Nos estudos de derivação circulatoria coração/pulmão, o tórax é aberto, o retorno venoso é desviado para uma bomba de oxigenação e a pressão arterial é mantida em um nível constante. Nesses estudos, o movimento rítmico da caixa torácica atesta a atividade dos centros respiratórios bulbares, e geralmente é acompanhado por alterações rítmicas da frequência cardíaca na frequência respiratória. Essa arritmia cardíaca respiratória é quase certamente induzida por uma interação direta entre os centros respiratório e cardíaco no bulbo.

Reflexo Quimiorreceptor

A resposta cardíaca à estimulação dos quimiorreceptores periféricos ilustra as complexas interações que podem ocorrer quando um estímulo excita dois sistemas orgânicos simultaneamente. A estimulação dos quimiorreceptores carotídeos aumenta de forma consistente a frequência e a profundidade ventilatória (Cap. 24), mas em geral altera apenas levemente a frequência cardíaca. A magnitude da resposta ventilatória determina se a frequência cardíaca aumenta ou diminui em decorrência da estimulação dos quimiorreceptores carotídeos. A estimulação leve da respiração induzida por quimiorreceptores reduz moderadamente a frequência cardíaca; a estimulação mais pronunciada aumenta ligeiramente a frequência cardíaca. Se a resposta pulmonar à estimulação dos quimiorreceptores for bloqueada, a resposta da frequência cardíaca pode ser altamente exagerada, como descrito adiante.

A resposta cardíaca à estimulação dos quimiorreceptores periféricos resulta de mecanismos reflexos primários e secundários (Fig. 18.9). O efeito principal da estimulação reflexa primária é a excitação do centro vagal bulbar e a consequente redução da frequência cardíaca. O sistema respiratório medeia os efeitos reflexos secundários. A estimulação respiratória pelos quimiorreceptores arteriais tende a inibir o centro vagal bulbar. Essa inibição varia de acordo com o nível de estimulação concomitante da respiração; pequenos aumentos na respiração inibem ligeiramente o centro vagal, enquanto grandes aumentos na ventilação inibem mais profundamente o centro vagal.

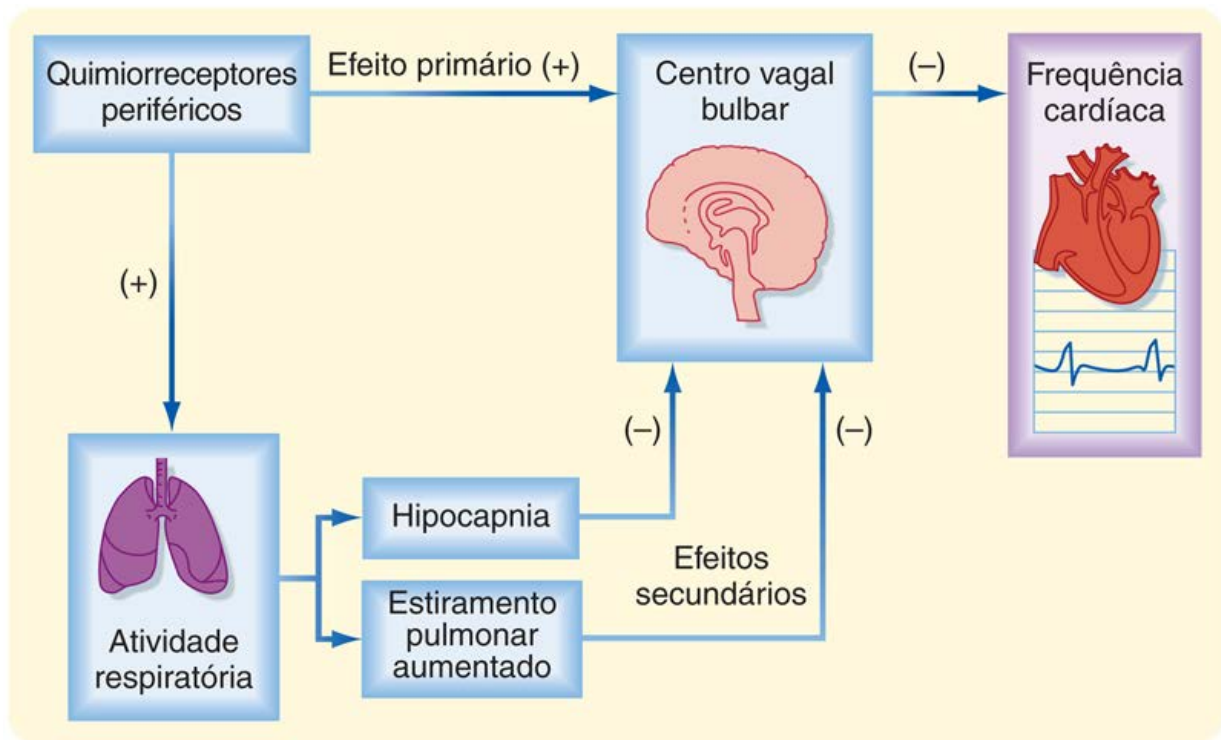


FIG. 18.9 O Efeito Primário da Estimulação dos Quimiorreceptores Periféricos sobre a Frequência Cardíaca é a Excitação do Centro Vagal Cardíaco no Bulbo e a Consequente Redução da Frequência Cardíaca. A estimulação dos quimiorreceptores periféricos excita também o centro respiratório no bulbo. Esse efeito produz hipocapnia e aumenta a insuflação dos pulmões – ambos inibem secundariamente o centro vagal bulbar. Portanto, essas influências secundárias atenuam o efeito reflexo primário da estimulação dos quimiorreceptores periféricos sobre a frequência cardíaca.

A [Figura 18.10](#) mostra um exemplo da influência inibitória primária. Nesse exemplo, os pulmões estão completamente colapsados e a oxigenação sanguínea é realizada com um oxigenador artificial. Quando os quimiorreceptores carotídeos são estimulados, segue-se uma intensa bradicardia e um certo bloqueio AV. Esses efeitos são mediados basicamente pelas fibras vagais eferentes.

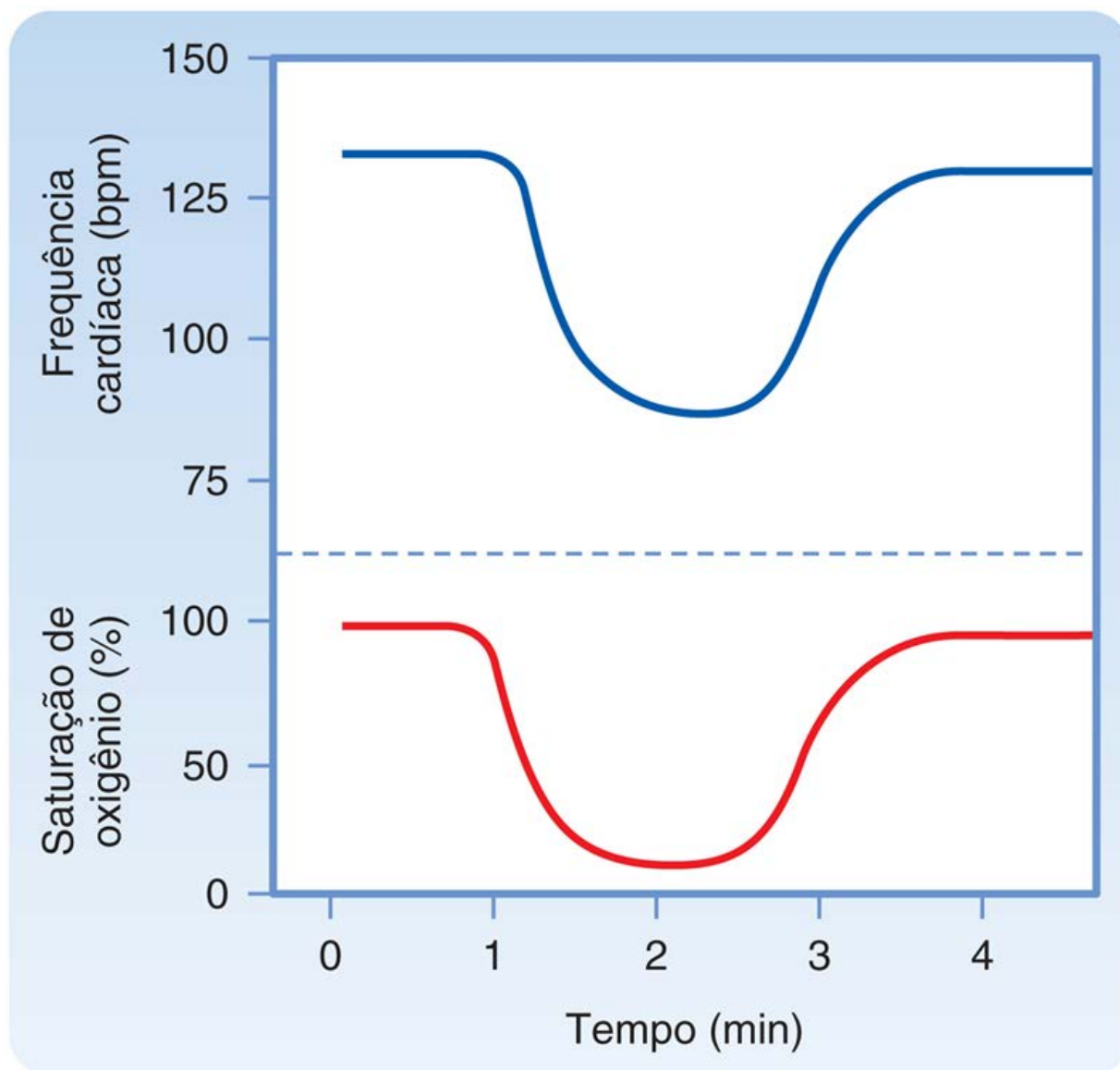


FIG. 18.10 Alterações na Frequência Cardíaca com Estimulação dos Quimiorreceptores Carotídeos durante Desvio Cardíaco Total. Os pulmões permanecem colapsados, e a troca gasosa respiratória é realizada por um oxigenador artificial. O traçado inferior representa a saturação de oxigênio do sangue perfundindo os quimiorreceptores carotídeos. A perfusão sanguínea do restante do corpo, inclusive o miocárdio, é totalmente saturada com oxigênio. Bpm, batimentos por minuto. (Modificado de Levy MN, et al. Circ Res. 1966;18:67.)

A hiperventilação pulmonar geralmente produzida pela estimulação dos quimiorreceptores carotídeos influencia secundariamente a frequência cardíaca tanto provocando reflexos de insuflação pulmonar quanto produzindo hipocapnia (Fig. 18.9). Ambas as influências tendem a diminuir a resposta cardíaca primária à estimulação dos quimiorreceptores e, desse modo, aceleram a frequência cardíaca. Portanto, quando a hiperventilação pulmonar não é evitada, os efeitos primários e secundários neutralizam-se mutuamente, e a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos afeta moderadamente a frequência cardíaca.

Reflexos dos Receptores Ventriculares

Os receptores sensoriais localizados próximo às superfícies endocárdicas dos ventrículos produzem efeitos reflexos semelhantes àqueles provocados pelos barorreceptores arteriais.



Na clínica

O eletrocardiograma ilustrado na Figura 18.11 foi registrado em um paciente tetraplégico que não conseguia respirar espontaneamente e necessitava de entubação traqueal e respiração artificial. Quando o cateter traqueal foi brevemente desconectado (indicado pela seta na parte superior da figura) para permitir os cuidados de enfermagem, desenvolveu-se profunda bradicardia depois de nove batimento cardíacos. A frequência cardíaca do paciente era de 65 bpm pouco antes da desconexão do cateter traqueal. Em menos de 10 segundos após a interrupção da respiração artificial, a sua frequência cardíaca caiu para aproximadamente 20 batimentos por minuto. Essa bradicardia poderia ser evitada pelo

bloqueio dos efeitos da atividade vagal eferente com a administração de atropina, e seu início poderia ser retardado consideravelmente pela hiperventilação do paciente antes de desconectar o cateter traqueal.



FIG. 18.11 Eletrocardiograma de um Homem Tetraplégico de 30 Anos que Não Conseguia Respirar Espontaneamente e Necessitou de Entubação Traqueal e Respiração Artificial. Os dois traçados são contínuos. (Modificado de Berk JL, Levy MN. Eur Surg Res. 1977;9:75.)

A excitação desses receptores endocárdicos causa a diminuição da frequência cardíaca e da resistência periférica. Outros receptores sensoriais foram identificados nas regiões epicárdicas dos ventrículos. Embora todos esses receptores ventriculares sejam excitados por diversos estímulos mecânicos e químicos, suas funções fisiológicas exatas permanecem por ser esclarecidas.

Regulação do Desempenho do Miocárdio

Regulação Intrínseca do Desempenho do Miocárdio

Como observado anteriormente, o coração pode iniciar o seu próprio batimento na ausência de qualquer controle nervoso ou hormonal. O miocárdio também pode adaptar-se às variações das condições hemodinâmicas por meio de mecanismos intrínsecos ao próprio músculo cardíaco. Por exemplo, cachorros de corrida com o coração denervado têm um desempenho quase igual àqueles com inervação intacta. A velocidade máxima desses animais é apenas 5% menor após a denervação cardíaca completa. Nesses cães, o débito cardíaco aumenta de três a quatro vezes durante uma corrida principalmente pelo aumento do volume sistólico. Normalmente, o aumento do débito cardíaco com o exercício é acompanhado por um aumento proporcional da frequência cardíaca; o volume sistólico não muda muito ([Cap. 19](#)). Essa adaptação no coração desnervado não é totalmente alcançada pelos mecanismos intrínsecos; sem dúvida, as catecolaminas circulantes contribuem. Por exemplo, administrando-se antagonistas dos receptores β -adrenérgicos em um cão de corrida com o coração denervado, o seu desempenho em uma corrida fica seriamente comprometido.



Na clínica

Os receptores ventriculares já foram implicados na gênese da síncope vasovagal, uma sensação de desmaio iminente ou breve perda de consciência que pode ser desencadeada por estresse psicológico ou ortostático. Acredita-se que os receptores ventriculares sejam estimulados pelo reduzido volume de enchimento ventricular combinado com vigorosa contração dos ventrículos. Em uma pessoa parada de pé, o enchimento ventricular diminui porque o sangue tende a se acumular nas veias do abdome e das pernas, conforme explicado no [Capítulo 17](#). Consequentemente, a redução do débito cardíaco e da pressão arterial resulta no aumento generalizado da atividade neural simpática via reflexo barorreceptor ([Fig. 18.5](#)). O aumento da atividade simpática para o coração provoca uma vigorosa contração ventricular

que estimula os receptores ventriculares. A estimulação dos receptores ventriculares inicia as alterações neurais autônomas que provocam a síncope vasovagal, uma combinação de profunda bradicardia mediada pelos nervos vagos com uma vasodilatação arteriolar generalizada mediada por uma redução da atividade neural simpática.



Na clínica

O coração é parcial ou totalmente denervado em diversas situações clínicas: (1) um coração cirurgicamente transplantado é totalmente denervado, embora as fibras pós-ganglionares parassimpáticas intrínsecas persistam; (2) a atropina bloqueia os efeitos vagais sobre o coração e o propranolol bloqueia as influências β -adrenérgicas simpáticas; (3) determinados medicamentos, como a reserpina, depletam as reservas cardíacas de norepinefrina e, por conseguinte, restringem ou eliminam o controle simpático; e (4) na insuficiência cardíaca congestiva crônica, as reservas cardíacas de norepinefrina geralmente diminuem drasticamente e quaisquer influências simpáticas são atenuadas.

Dois mecanismos intrínsecos, o mecanismo de Frank-Starling e a regulação induzida pela frequência, permitem que o miocárdio se adapte às variações das condições hemodinâmicas. O mecanismo de Frank-Starling (lei de Frank-Starling) é invocado em resposta às alterações no comprimento das fibras miocárdicas em repouso. A regulação induzida pela frequência é invocada por alterações na frequência dos batimentos cardíacos.

Mecanismo de Frank-Starling

Na década de 1910, o fisiologista alemão Otto Frank e o fisiologista inglês Ernest Starling estudaram de forma independente a resposta de corações isolados às alterações na pré-carga e na pós-carga (Cap. 16). Quando a pressão de enchimento ventricular (pré-carga) aumenta, o volume ventricular aumenta progressivamente, e, depois de vários batimentos, torna-se constante e maior. Em equilíbrio, o volume de sangue ejetado pelos ventrículos (volume sistólico) a cada batimento cardíaco aumenta de modo a igualar-se à maior quantidade de retorno venoso para o átrio direito.

O volume ventricular aumentado facilita a contração ventricular e permite que os ventrículos bombeiem um maior volume sistólico. Esse aumento do volume sistólico está associado ao aumento do comprimento das fibras cardíacas ventriculares individuais. O aumento do comprimento das fibras altera o desempenho cardíaco principalmente mediante a modificação do número de pontes cruzadas de miofilamentos que interagem (Cap. 16). Evidências mais recentes indicam que o mecanismo principal envolve uma alteração induzida por estiramento na sensibilidade dos miofilamentos cardíacos ao Ca^{++} (Caps. 13 e 16). Todavia, existe um comprimento ótimo de fibra. As pressões de enchimento excessivamente elevadas que causam o estiramento excessivo das fibras miocárdicas podem diminuir, e não aumentar, a capacidade de bombeamento dos ventrículos (Fig. 16.36).

Starling demonstrou também que as preparações de coração isolado poderiam adaptar-se às variações da força que se opõe à ejeção de sangue pelos ventrículos durante a sístole (i. e., a pós-carga). Ao se contrair, o ventrículo esquerdo não ejeta sangue para a aorta enquanto não desenvolve uma pressão capaz de exceder a pressão aórtica prevalente (Fig. 16.39). A pressão aórtica durante a ejeção ventricular constitui essencialmente a pós-carga do ventrículo esquerdo. Nos experimentos de Starling, a pressão arterial era controlada por um dispositivo hidráulico no tubo que ia do ramo ascendente da aorta ao reservatório de sangue do átrio direito. Para manter constante o retorno venoso para o átrio direito, o nível hidrostático do reservatório de sangue era mantido. Quando Starling elevava a pressão arterial a um novo nível constante, o ventrículo esquerdo respondia inicialmente ao aumento da pós-carga mediante o bombeamento de um volume sistólico reduzido. Como o retorno venoso era mantido constante, a diminuição do volume sistólico era acompanhada por um aumento no volume ventricular diastólico, bem como pelo aumento do comprimento das fibras miocárdicas. Essa variação no comprimento diastólico final das fibras permitia que o ventrículo bombeasse um volume sistólico normal contra a maior resistência periférica. Como mencionado, uma variação no número de pontes cruzadas entre os filamentos grossos e finos provavelmente contribui para essa adaptação, mas o principal fator parece ser uma alteração induzida por estiramento na sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{++} .

A adaptação do coração às variações da frequência cardíaca envolve também alterações no volume ventricular. Durante a bradicardia, por exemplo, a maior duração da diástole permite um maior enchimento ventricular. O consequente aumento do comprimento das fibras miocárdicas aumenta o volume sistólico. Desse modo, a redução da frequência cardíaca pode ser totalmente compensada pelo aumento do volume sistólico, e o débito cardíaco pode, portanto, permanecer constante.

Quando a compensação cardíaca envolve dilatação ventricular, deve-se considerar o efeito do aumento de tamanho do ventrículo sobre a produção de pressão intraventricular. De acordo com a relação de Laplace (Cap. 17), se o ventrículo aumenta, a força exigida para cada fibra miocárdica gerar uma determinada pressão sistólica intraventricular deve ser consideravelmente maior do que aquela desenvolvida pelas fibras de um ventrículo de tamanho normal. Portanto, um coração dilatado requer mais energia para realizar certa quantidade de trabalho externo do que um coração de tamanho normal. Consequentemente, a computação da pós-carga sobre as paredes das fibras miocárdicas contráteis dos ventrículos deve considerar as dimensões ventriculares juntamente com a pressão intraventricular (e aórtica).

O pericárdio relativamente rígido que envolve o coração determina a relação pressão-volume em níveis elevados de pressão e volume. O pericárdio limita o volume do coração mesmo em condições normais, ou seja, quando a pessoa está em repouso e a frequência cardíaca é lenta. Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica, uma dilatação e uma hipertrofia cardíacas contínuas podem estirar consideravelmente o pericárdio. Nesses pacientes, a limitação do enchimento cardíaco pelo pericárdio é exercida em pressões e volumes completamente diferentes daqueles observados em pessoas normais.

Para avaliar as variações do desempenho ventricular, o mecanismo de Frank-Starling geralmente é representado por uma família de curvas da função ventricular. Para construir uma curva controle da função ventricular, por exemplo, o volume sanguíneo é alterado dentro de uma determinada faixa de valores, e o trabalho sistólico (i. e., volume sistólico x pressão arterial média) e a pressão diastólica final dos ventrículos são medidos a cada etapa. Observações semelhantes, então, são feitas durante a intervenção experimental desejada. Por exemplo, a curva da função ventricular obtida durante a infusão de norepinefrina é desviada para cima e para a esquerda da curva controle da função ventricular (Fig. 18.12). Obviamente, para um determinado nível de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (um índice da pré-carga), o ventrículo esquerdo realiza mais trabalho durante a infusão de norepinefrina do que em condições normais. Consequentemente, o deslocamento da curva da função ventricular para cima e para a esquerda significa contratilidade ventricular aumentada. Por outro lado, o deslocamento para baixo e para a direita indica contratilidade prejudicada e tendência à insuficiência cardíaca.

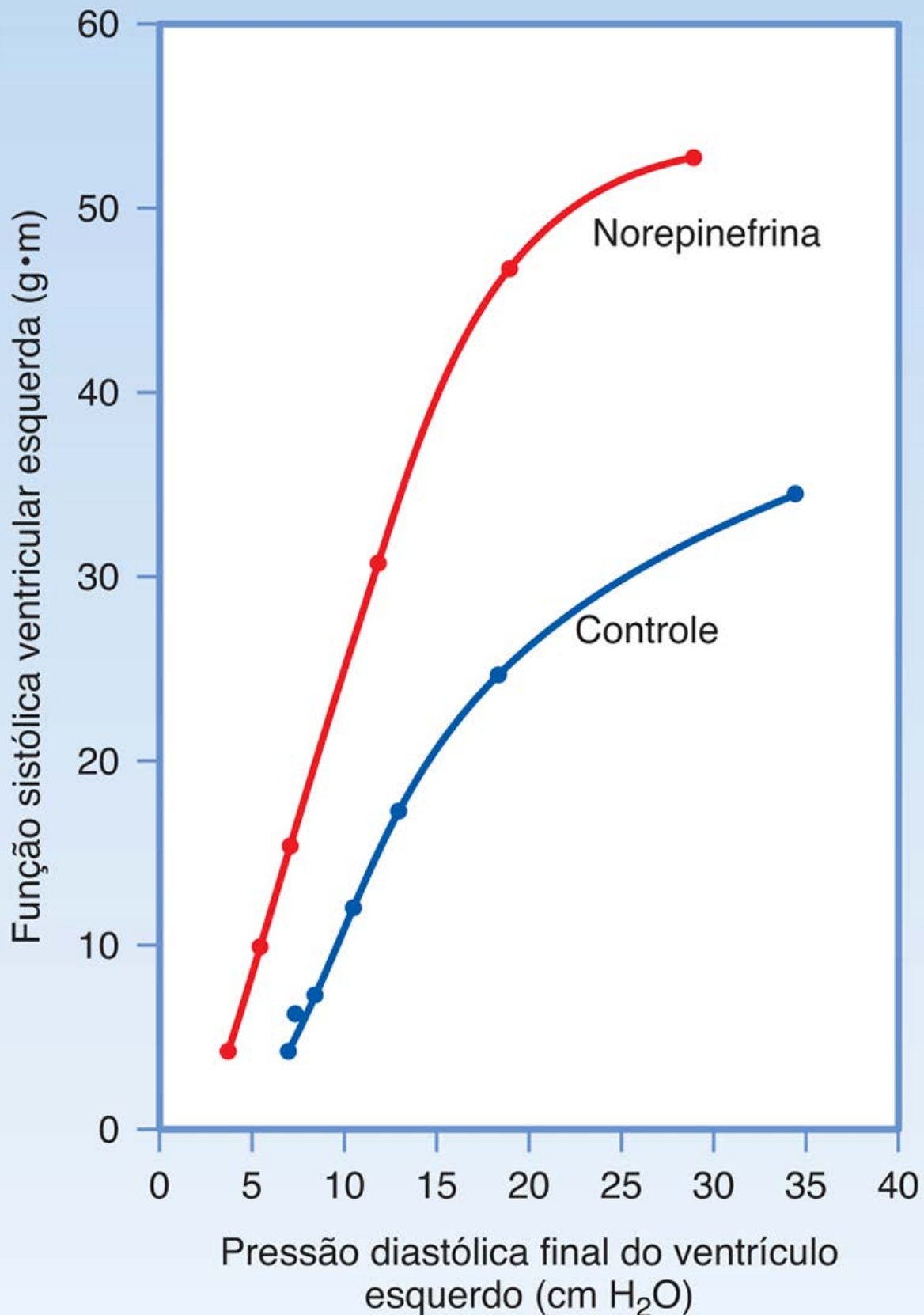


FIG. 18.12 Uma infusão constante de norepinefrina desloca a curva da função ventricular para cima e para a esquerda. Esta mudança significa um aumento na contratilidade ventricular. (Redesenhado de Sarnoff SJ, et al. *Circ Res.* 1960;8:1108.)

Equilíbrio entre os Débitos Ventriculares Direito e Esquerdo

O mecanismo de Frank-Starling é bastante adequado para correlacionar o débito cardíaco com o retorno venoso. Qualquer aumento abrupto do débito em um ventrículo logo provoca o aumento do retorno venoso para o outro ventrículo. O consequente aumento do comprimento diastólico da fibra do segundo ventrículo potencializa o débito desse ventrículo para que haja uma correspondência com o débito do outro ventrículo. Desse modo, o mecanismo de Frank-Starling mantém um

equilíbrio preciso entre o débito dos ventrículos direito e esquerdo. Se os dois ventrículos não fossem dispostos em série em um circuito fechado, qualquer desequilíbrio contínuo, ainda que pequeno, do débito dos dois ventrículos seria catastrófico.

As curvas que relacionam o débito cardíaco à pressão atrial média para os dois ventrículos não coincidem; a curva do ventrículo esquerdo normalmente localiza-se abaixo da curva do ventrículo direito (Fig. 18.13). Em níveis equivalentes de pressão para os átrios direito e esquerdo (pontos A e B da Fig. 18.13), o débito do ventrículo direito excede o do ventrículo esquerdo. Consequentemente, o retorno venoso para ventrículo esquerdo (uma função do débito do ventrículo direito) excede o débito do ventrículo esquerdo, e o volume e a pressão diastólicos do ventrículo esquerdo aumentam. De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, o débito do ventrículo esquerdo, portanto, aumenta (do ponto B para o ponto C da Fig. 18.13). Somente quando o débito de ambos os ventrículos é idêntico (pontos A e C) alcança-se o equilíbrio. Em tais condições, no entanto, a pressão do átrio esquerdo (ponto C) excede a pressão do átrio direito (ponto A). Essa é precisamente a relação que em geral prevalece.

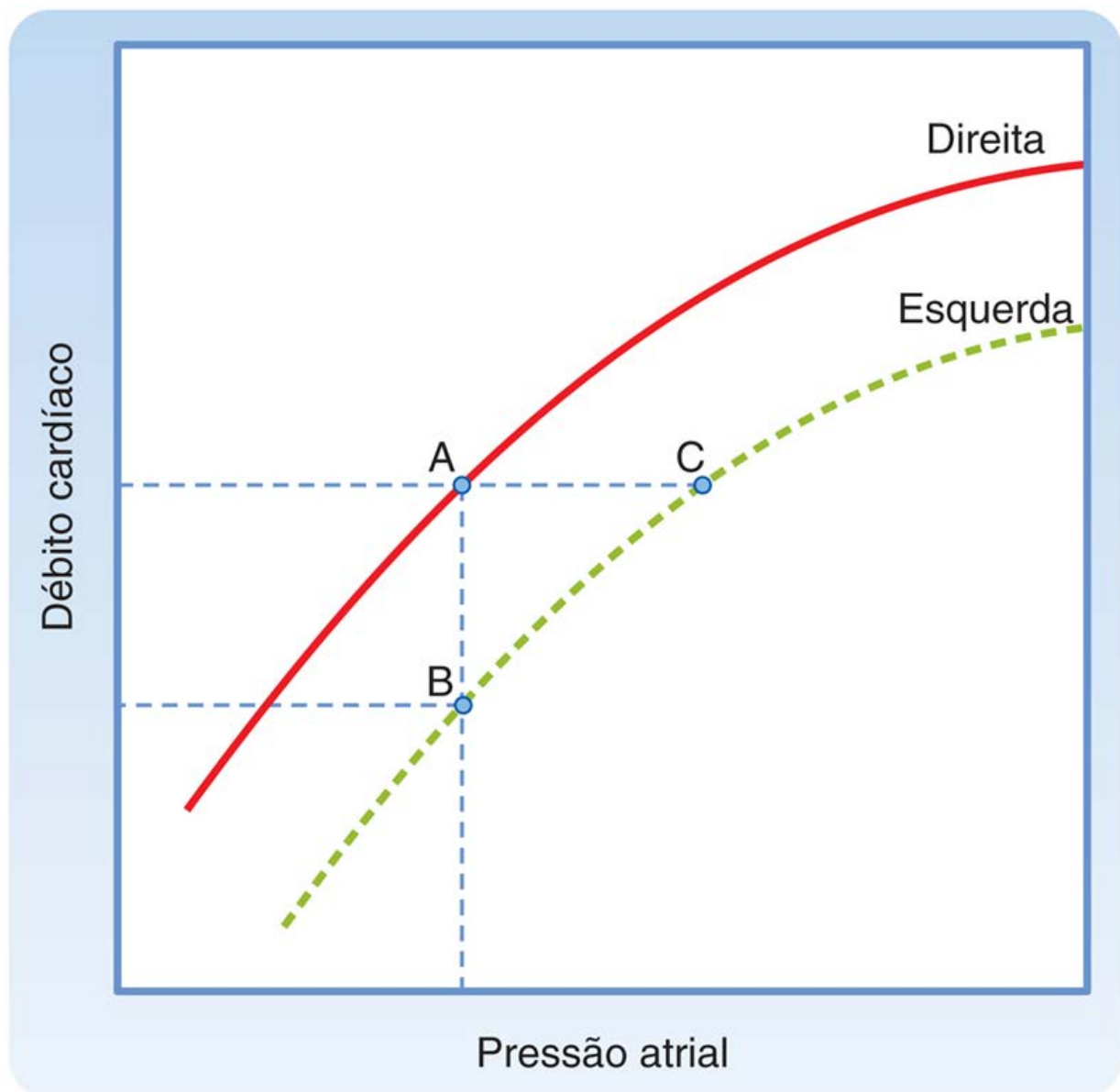


FIG. 18.13 Relações entre o Débito dos Ventrículos Direito e Esquerdo e a Pressão Média dos Átrios Direito e Esquerdo, Respectivamente. Em qualquer nível de débito cardíaco, a pressão média atrial esquerda (p. ex., ponto C) excede a pressão média atrial direita (ponto A).



Na clínica

O fato de a pressão do átrio esquerdo ser superior à do átrio direito explica a observação de que, em pessoas com defeitos congênitos do septo atrial em que a comunicação entre os dois átrios se faz através de um forame oval patente, a direção do fluxo desviado normalmente é do lado esquerdo para o lado direito do coração.

Regulação Induzida pela Frequência

O desempenho do miocárdio é regulado também pelas variações na frequência de contrações das fibras miocárdicas. A [Figura 18.14](#) mostra os efeitos das variações da frequência de contrações sobre a força desenvolvida em um músculo papilar em contração isométrica. Inicialmente, o músculo cardíaco é estimulado a contrair uma vez a cada 20 segundos. Quando o músculo é repentinamente induzido a contrair uma vez a cada 0,63 segundo, a força desenvolvida aumenta progressivamente durante os batimentos seguintes. No novo estado estável, a força desenvolvida é mais de cinco vezes maior do que aquela no maior intervalo de contração. O retorno ao intervalo maior (20 segundos) tem uma influência oposta sobre o desenvolvimento da força.

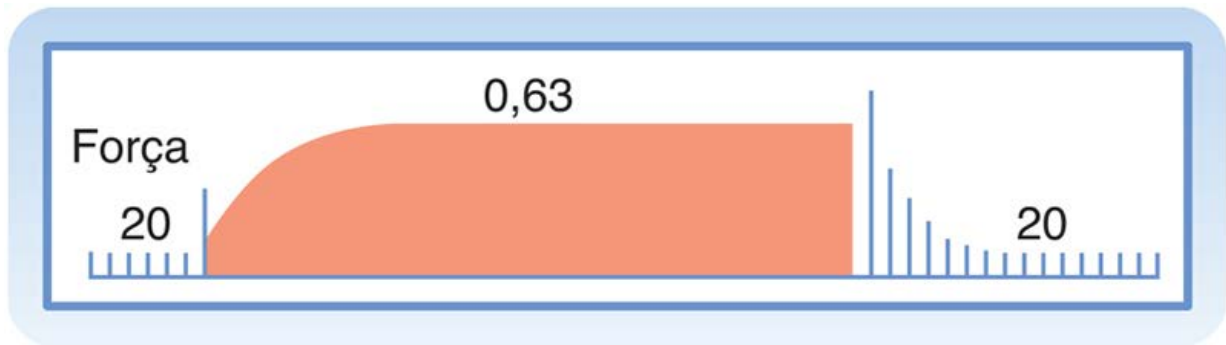


FIG. 18.14 Alterações no desenvolvimento de força (eixo y) em um músculo papilar isolado com intervalo entre as contrações que variam de 20 segundos a 0,63 segundo retornando em seguida a 20 segundos. (Redesenhado de Koch-Weser J, Blinks JR. *Pharmacol Rev.* 1963;15:601.)

O aumento da força desenvolvida quando o intervalo entre as contrações diminui é causado pela elevação gradual do nível intracelular de $[Ca^{++}]$. Dois mecanismos contribuem para o aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular: o aumento do número de despolarizações por minuto e o aumento da corrente de influxo de Ca^{++} por despolarização.

No primeiro mecanismo, o Ca^{++} entra na célula miocárdica durante cada platô do potencial de ação ([Caps. 13 e 16](#)). À medida que o intervalo entre os batimentos diminui, o número de platôs por minuto aumenta. Embora a duração de cada potencial de ação (e de cada platô) diminua à medida que o intervalo entre os batimentos diminui, o efeito dominante do maior número de platôs por minuto sobre o influxo de Ca^{++} prevalece e o nível da $[Ca^{++}]$ intracelular aumenta.

No segundo mecanismo, quando o intervalo entre os batimentos diminui abruptamente, a corrente retificadora de influxo de cálcio (i_{Ca}) aumenta progressivamente a cada batimento sucessivo até que um novo estado estável seja alcançado na nova duração básica do ciclo. Em um miócito ventricular isolado, o influxo de Ca^{++} no miócito aumenta durante as sucessivas despolarizações ([Fig. 18.15](#)). Tanto a maior magnitude quanto a menor inativação da i_{Ca} resultam em um maior influxo de Ca^{++} no miócito durante as últimas despolarizações do que durante a primeira despolarização. Esse maior influxo de Ca^{++} fortalece a contração.

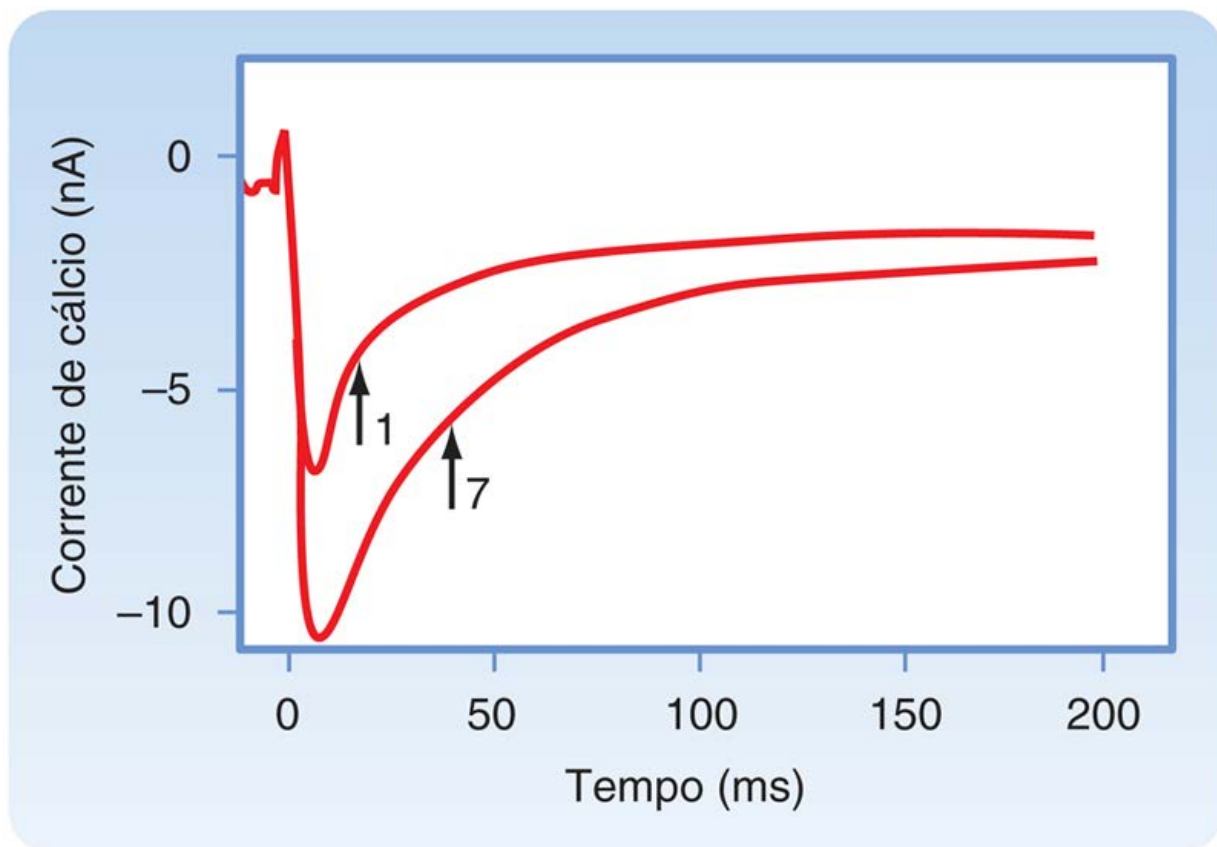


FIG. 18.15 Correntes de Cálcio Induzidas em um Miócito durante a Primeira (Classificada 1) e a Sétima (Classificada 7) Despolarizações em uma Sequência Consecutiva de Despolarizações. As setas indicam os meio-tempos de inativação da corrente de cálcio obtidos por análise cinética. Na sétima despolarização, a corrente máxima retificadora de entrada de cálcio havia aumentado mais de 50%, e o meio-tempo de inativação, 20 ms. (Modificado de Lee KS. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:3941.)

Alterações transitórias nos intervalos entre os batimentos também afetam profundamente a força da contração. Quando o ventrículo esquerdo se contrai prematuramente (Fig. 18.16, batimento A), a própria contração prematura (extrassístole) é fraca, enquanto a contração B (contração pós-extrassístole) após a pausa compensatória é muito forte. No sistema circulatório intacto, essa resposta depende, em parte, do mecanismo de Frank-Starling. O tempo inadequado de enchimento ventricular pouco antes do batimento prematuro resulta na fraca contração prematura. Subsequentemente, o exagerado grau de enchimento associado à longa pausa compensatória (Fig. 18.16, batimento B) contribui para a vigorosa contração pós-extrassístole.

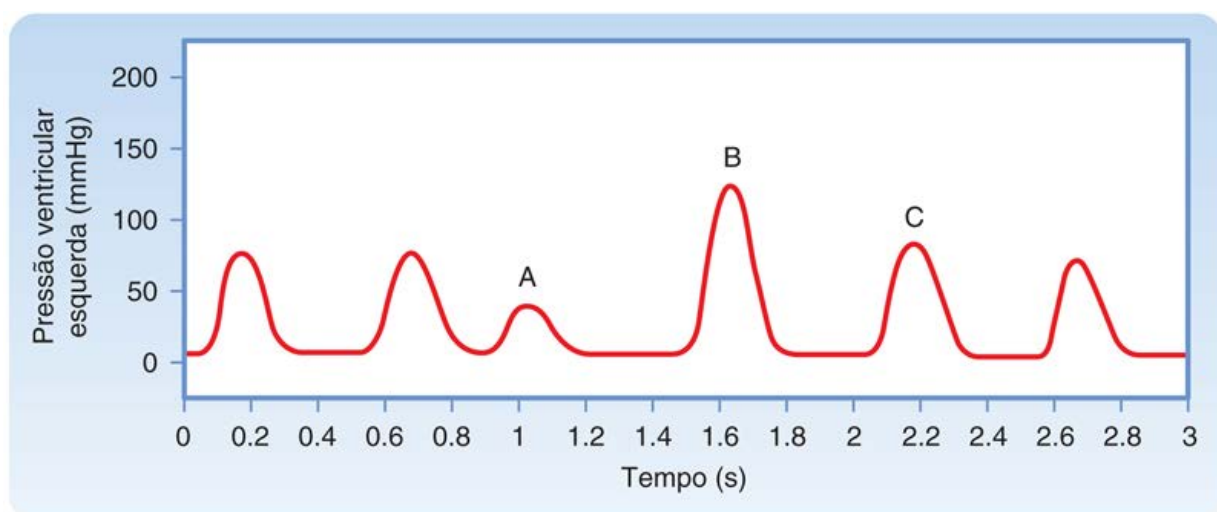


FIG. 18.16 Na preparação isovolúmica do ventrículo esquerdo, a contração ventricular sistólica prematura (batimento A) normalmente é fraca, enquanto a contração pós-extrassístole (batimento B) é caracteristicamente forte, e a contratilidade aumentada pode diminuir após algumas contrações (p. ex., batimento C). (Extraído de Levy MN. Traçado não publicado.)

A debilidade do batimento prematuro está diretamente relacionada com seu grau de prematuridade: quanto mais prematuro o batimento, mais fraca a sua força de contração. A curva representativa da relação entre a força de contração de

um batimento prematuro e o intervalo acoplado é denominada curva de restituição mecânica. A [Figura 18.17](#) mostra a curva de restituição obtida em diferentes intervalos acoplados dos batimentos de teste em uma preparação de músculo ventricular isolado.

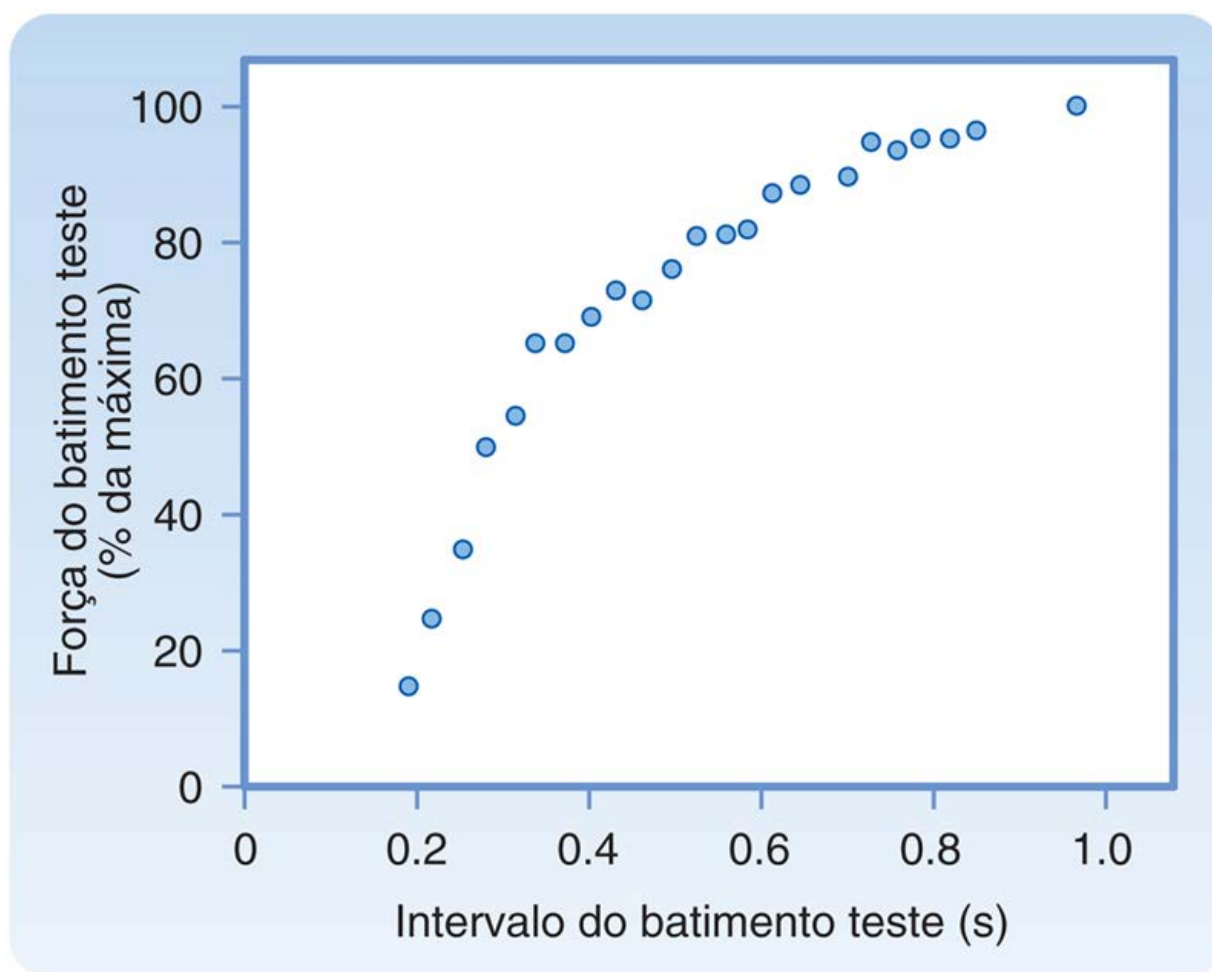


FIG. 18.17 Força Gerada durante Contrações Prematuras em uma Preparação de Músculo Ventricular Isolado. O músculo foi estimulado para efetuar uma contração por segundo. Periodicamente, o músculo foi estimulado prematuramente. A escala do eixo x indica o tempo entre o batimento conduzido e o batimento prematuro. A escala do eixo y indica a relação entre a força contrátil do batimento prematuro e a do batimento conduzido. (Modificado de Seed WA, Walker JM. Cardiovasc Res. 1988;22:303.)

O reestabelecimento da força de contração depende do período de tempo da circulação intracelular de Ca^{++} nos miócitos cardíacos durante a contração e o relaxamento. Durante o relaxamento, o Ca^{++} que se dissocia das proteínas contráteis é absorvido pelo retículo sarcoplasmático para subsequente liberação. Entretanto, existe uma defasagem de aproximadamente 500-800 ms antes que esse Ca^{++} esteja disponível para liberação a partir do retículo sarcoplasmático em resposta à despolarização seguinte. Portanto, a força do batimento prematuro é reduzida porque o tempo decorrido durante o relaxamento anterior é insuficiente para permitir que grande parte do Ca^{++} seja absorvida pelo retículo sarcoplasmático e disponibilizada para liberação durante o batimento prematuro. Por outro lado, o batimento pós-extrassístole é consideravelmente mais forte do que o normal devido à maior quantidade de Ca^{++} liberada do retículo sarcoplasmático em consequência da quantidade relativamente grande de Ca^{++} por ele captada durante o tempo decorrido do final do último batimento regular até o início do batimento pós-extrassístole.

Regulação Extrínseca do Desempenho do Miocárdio

Embora um coração completamente isolado possa adaptar-se bem às variações da pré-carga e da pós-carga, diversos fatores extrínsecos também influenciam o coração de uma pessoa. Em geral, esses mecanismos reguladores extrínsecos podem prevalecer sobre os mecanismos intrínsecos. Os fatores reguladores extrínsecos podem ser divididos em componentes nervoso e químico.

Controle Nervoso

Influências Simpáticas

A atividade nervosa simpática aumenta a contratilidade dos átrios e dos ventrículos. A [Figura 18.18](#) mostra as alterações na contração ventricular provocadas pela estimulação elétrica do gânglio estrelado esquerdo em uma preparação isovolúmica

do ventrículo esquerdo. Note que a duração da sístole é reduzida e a taxa de relaxamento ventricular aumenta durante as fases iniciais da diástole; esses dois efeitos auxiliam o enchimento ventricular. Qualquer que seja a duração do ciclo cardíaco, a sístole abreviada permite mais tempo para a diástole e, por conseguinte, para o enchimento ventricular.

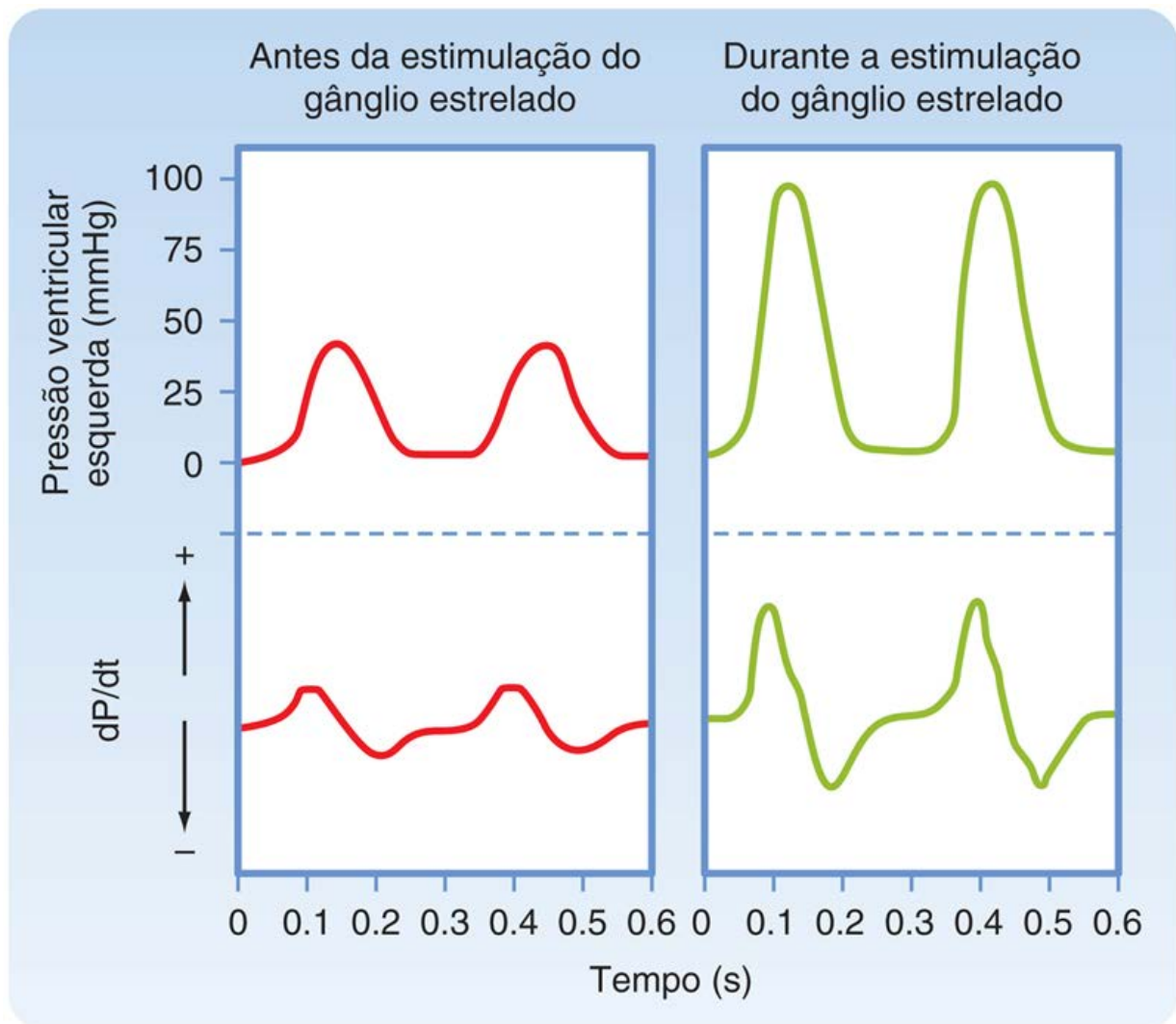


FIG. 18.18 Em uma preparação isovolúmica do ventrículo esquerdo, a estimulação dos nervos cardíacos simpáticos provoca uma elevação substancial do pico da pressão do ventrículo esquerdo e das taxas máximas de elevação e queda da pressão intraventricular (dP/dt). (Extraído de Levy MN. Traçado não publicado.)

A atividade nervosa simpática aumenta também o desempenho miocárdico alterando a dinâmica intracelular do Ca^{++} (Cap. 16). A norepinefrina liberada por via neural ou as catecolaminas circulantes interagem com os receptores β -adrenérgicos nas membranas das células cardíacas (Fig. 18.19). Essa interação ativa a adenilato ciclase, que eleva os níveis intracelulares de AMPc (Cap. 3). Consequentemente, as proteínas cinases que promovem a fosforilação de diversas proteínas são ativadas nas células miocárdicas. A fosforilação da fosfolambam facilita a reabsorção de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático, enquanto a fosforilação da troponina I reduz a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{++} . Esses efeitos facilitam o relaxamento e reduzem a pressão diastólica final (Cap. 19). A fosforilação de proteínas específicas do sarcolema também ativa os canais de cálcio nas membranas das células miocárdicas.

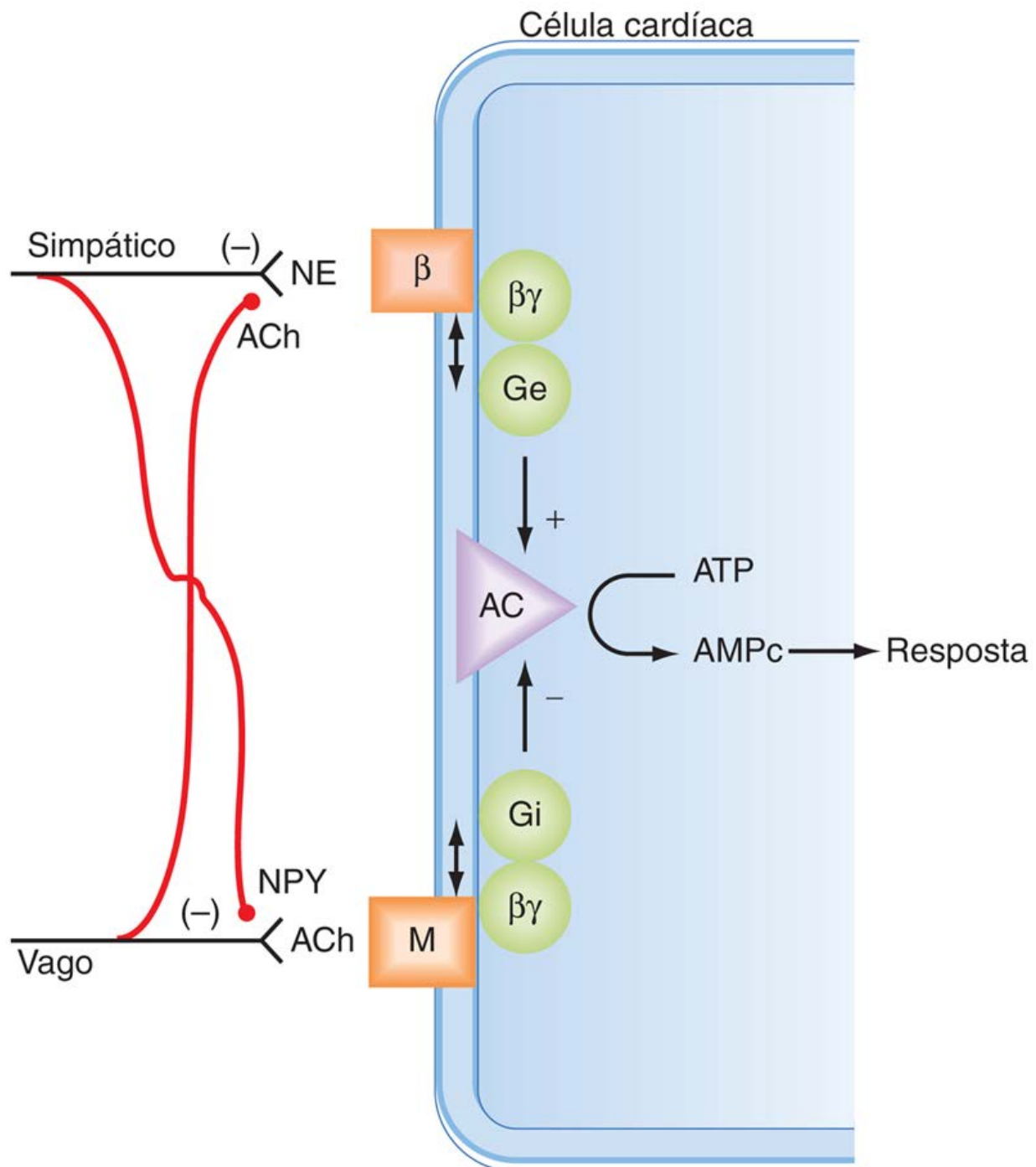


FIG. 18.19 Mecanismos Interneurais e Intracelulares Responsáveis pelas Interações entre os Sistemas Simpático e Parassimpático no Controle Neural da Função Cardíaca. AC, adenilato ciclase; ACh, acetilcolina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; β, receptor β-adrenérgico; βγ, beta/gamma; G_e e G_i, proteínas G estimulatória e inibitória; M, receptor muscarínico; NE, norepinefrina; NPY, neuropeptídeo Y. (Modificado de Levy MN. In: Kulbertus HE, Franck G, eds. Neurocardiology. Mt. Kisco, NY: Futura; 1988.)

A ativação dos canais de cálcio aumenta o influxo de Ca^{++} durante o platô do potencial de ação, e mais Ca^{++} é liberado do retículo sarcoplasmático em resposta a cada estímulo cardíaco. Desse modo, a força contrátil do coração aumenta. A [Figura 18.20](#) mostra a correlação entre a força contrátil em uma estreita faixa de músculo ventricular e a $[\text{Ca}^{++}]$ livre (indicada pelo sinal de luz da aequorin) no mioplasma à medida que a concentração de isoproterenol (um agonista β-adrenérgico) aumenta ([Fig. 13.3](#)).

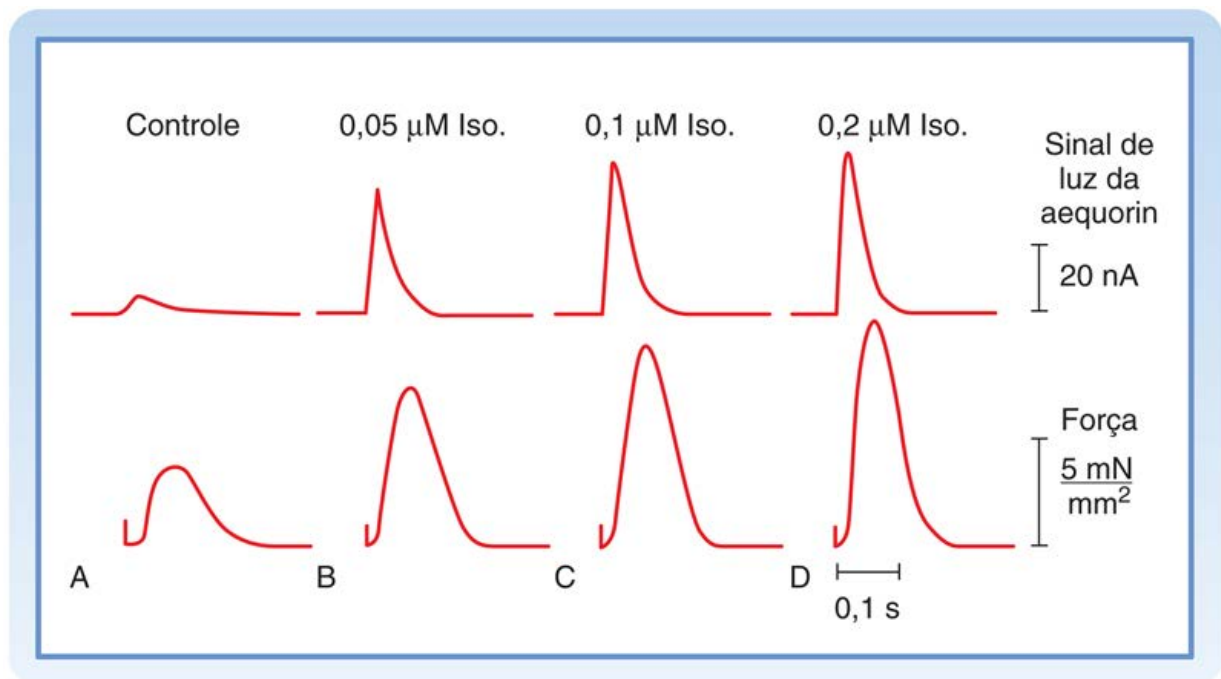
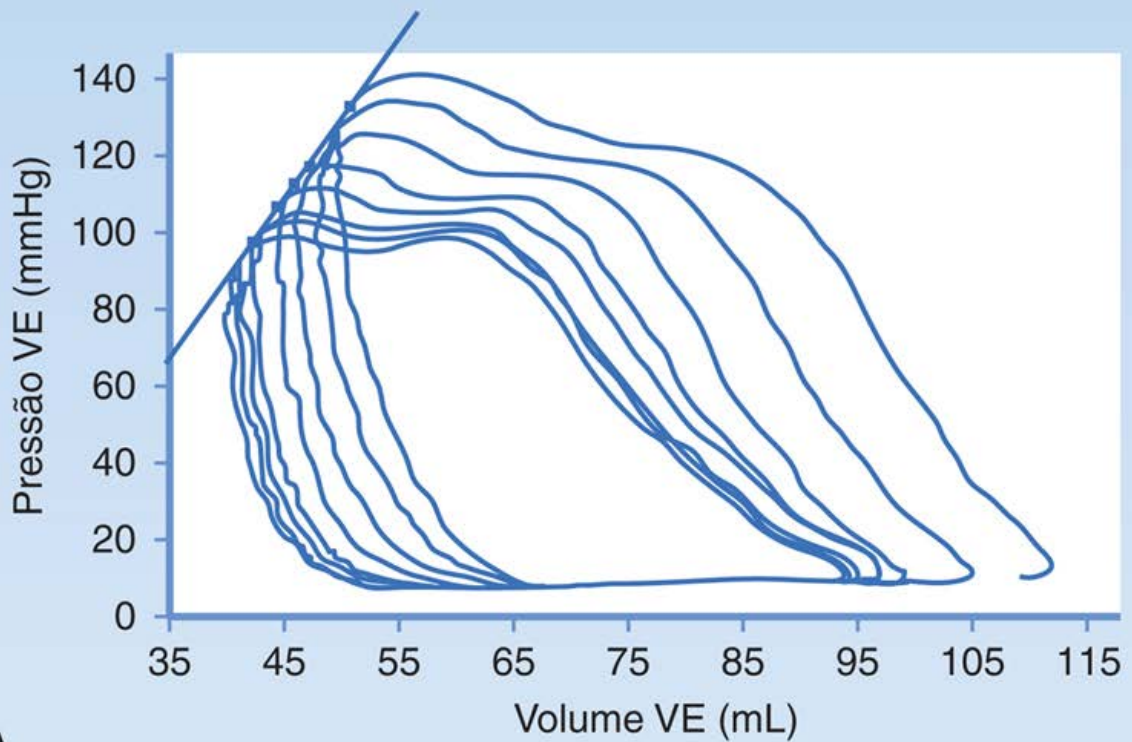


FIG. 18.20 Efeitos de Várias Concentrações de Isoproterenol (Iso) sobre o Sinal de Luz da Aequorin (em Nanoamperes) e a Força Contrátil (em Milinewtons por Milímetro Quadrado) no Músculo Ventricular de um Rato Injetado com Aequorin. O sinal de luz da aequorin reflete as alterações instantâneas na $[Ca^{++}]$ intracelular. (Modificado de Kurihara S, Konishi M. *Pflügers Arch.* 1987;409:427.)

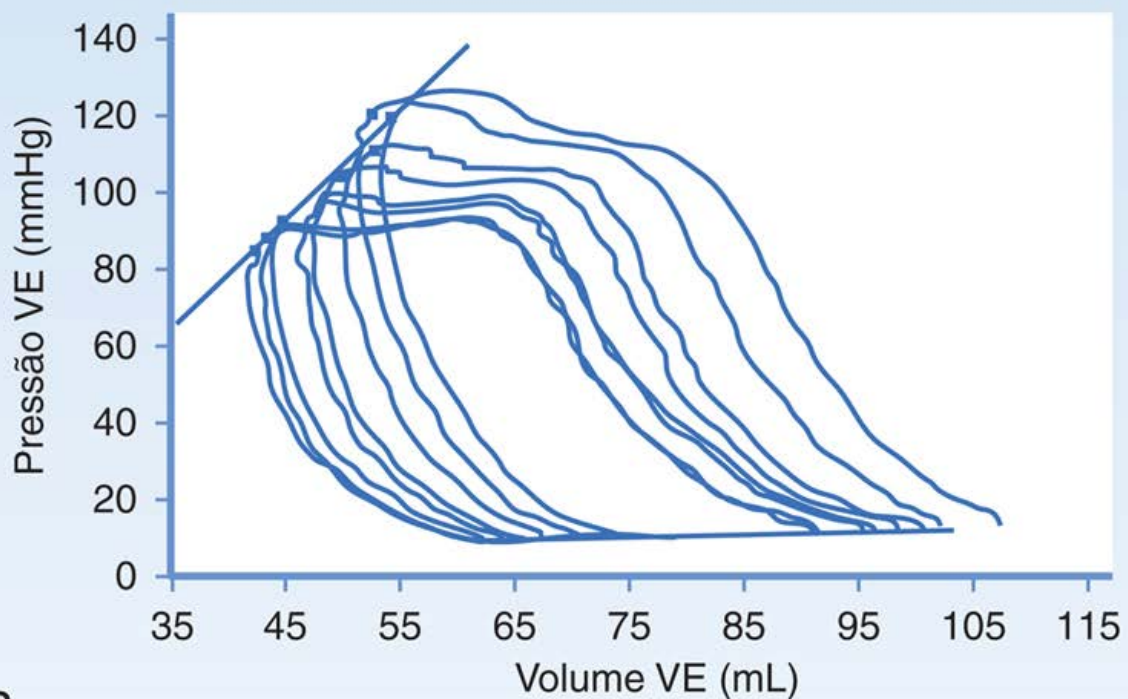
O efeito geral do aumento da atividade simpática cardíaca em animais intactos pode ser mais bem observado em termos de famílias de curvas da função ventricular. Quando a frequência da estimulação elétrica aplicada ao gânglio estrelado esquerdo aumenta, a curva da função ventricular desloca-se progressivamente para a esquerda. As alterações ocorrem paralelamente àquelas produzidas pelas infusões de norepinefrina (Fig. 18.12). Portanto, para uma determinada pressão ventricular diastólica final, o ventrículo pode realizar mais trabalho à medida que a atividade nervosa simpática aumenta.

Influências Parassimpáticas

Os nervos vagos inibem o marca-passo cardíaco, o miocárdio atrial e o tecido de condução AV. Além disso, os nervos vagos deprimem o miocárdio, mas os efeitos são menos pronunciados do que nos átrios. Nas preparações com bombeamento cardíaco, a curva da função ventricular desloca-se para a direita durante a estimulação vagal, um indicativo de contratilidade reduzida. A estimulação do nervo vago suprime a força contrátil no ventrículo esquerdo. Isso é evidenciado nas curvas de pressão-volume obtidas sob uma frequência ventricular constante (Fig. 18.21). O efeito inotrópico negativo da estimulação do nervo vago, descrita como a inclinação reduzida da relação pressão-volume sistólica final, é contrastado por um antagonista de receptor muscarínico e é reduzida por um antagonista de receptor β -adrenérgico. Os resultados indicam que a estimulação do nervo vago reduz a contratilidade do coração através de, pelo menos, duas vias.



A



B

FIG. 18.21 A Estimulação do Nervo Vago Reduz a Contratilidade Ventricular. Curvas de pressão-volume obtidas em taxa ventricular constante antes da cirurgia cardíaca aberta em um ser humano. A, As curvas de controle de pressão-volume foram calculadas durante a oclusão da veia cava inferior. A relação pressão-volume sistólica final, definida pela inclinação da linha reta, foi de aproximadamente 4 mmHg/mL. B, Durante a estimulação do nervo vago esquerdo, a inclinação da relação pressão-volume sistólica final caiu para aproximadamente 3 mmHg/mL, um indício de que a contratilidade diminuiu. VE, ventrículo esquerdo. (Redesenhado de Lewis ME, Al-Khalidi AH, Bonser RS, et al. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. J Physiol. 2001;534:547.)

A Figura 18.19 mostra os mecanismos dos efeitos vagais sobre o miocárdio ventricular. A ACh liberada pelos nervos vagais interage com os receptores muscarínicos na membrana da célula ventricular cardíaca para inibir a adenilato ciclase e a cascata AMPc/proteína cinase A. Essa inibição direta diminui a condutância de Ca^{++} da membrana celular, reduz a fosforilação do canal de cálcio e, desse modo, diminui a contratilidade miocárdica. A ACh liberada dos nervos vagais pode inibir também a liberação de norepinefrina mediante a ativação dos receptores muscarínicos dos nervos simpáticos vizinhos, um mecanismo de inibição indireta. Portanto, a atividade vagal pode reduzir parcialmente a contratilidade ventricular antagonizando quaisquer efeitos estimulatórios que a concomitante atividade simpática possa estar exercendo

sobre a contratilidade ventricular. Da mesma forma, os nervos simpáticos liberam norepinefrina e determinados neuropeptídeos, inclusive o neuropeptídeo Y, que inibe a liberação de ACh das fibras vagais vizinhas (Fig. 18.19).

Controle Químico

Hormônios Adrenomedulares

A medula adrenal é essencialmente um componente do sistema nervoso autônomo (Caps. 11 e 43). O principal hormônio secretado pela medula adrenal é a epinefrina; alguma norepinefrina também é liberada. A taxa de secreção dessas catecolaminas pela medula adrenal é regulada por mecanismos que controlam a atividade do sistema nervoso simpático. As concentrações de catecolaminas no sangue, portanto, aumentam nas mesmas condições que ativam o sistema nervoso simpático. Entretanto, os efeitos cardiovasculares das catecolaminas circulantes provavelmente são mínimos em condições normais. Além disso, as grandes alterações produzidas pelo exercício na contratilidade miocárdica, por exemplo, são mediadas principalmente pela norepinefrina liberada pelas fibras nervosas simpáticas cardíacas, e não pelas catecolaminas liberadas pela medula adrenal.

Hormônios Adrenocorticais

A maneira como os esteroides adrenocorticais influenciam a contratilidade miocárdica é controversa. O músculo cardíaco retirado de animais adrenalectomizados e colocado em uma solução de banho tecidual tem mais probabilidade de apresentar fadiga em resposta à estimulação do que o músculo cardíaco retirado de animais normais. Em algumas espécies, no entanto, os hormônios adrenocorticais aumentam a contratilidade. Além disso, o glicocorticoide hidrocortisona potencializa os efeitos cardiotônicos das catecolaminas. Essa potencialização é mediada, em parte, pela capacidade dos esteroides adrenocorticais de inibir os mecanismos de captação extraneuronal de catecolaminas.

Hormônios Tireóideos

Os hormônios tireóideos aumentam a contratilidade do miocárdio. As taxas de hidrólise de ATP e de captação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático são aumentadas no hipertireoidismo; os efeitos são opostos no hipotireoidismo. Os hormônios tireóideos aumentam a síntese de proteínas cardíacas e essa resposta resulta em hipertrofia cardíaca. Esses hormônios afetam também a composição das isoenzimas de miosina do músculo cardíaco. Aumentando as isoenzimas com a maior atividade ATPase, os hormônios tireóideos aumentam a contratilidade miocárdica.



Na clínica

Problemas cardiovasculares são comuns em pacientes com insuficiência adrenocortical (doença de Addison). O volume sanguíneo tende a cair, podendo resultar em grave hipotensão e colapso cardiovascular, a chamada crise addisoniana (Cap. 43).



Ao nível celular

O hormônio tireóideo exerce suas ações cardíacas por duas vias: genômica e não genômica. A via genômica envolve a interação da tiroxina (T_3) com os receptores nucleares que regulam a transcrição dos genes responsivos a T_3 . No hipertireoidismo, o RNAm (RNA mensageiro) das proteínas de miócitos cardíacos envolvido na regulação dos níveis intracelulares da $[\text{Ca}^{++}]$ (p. ex., ATPase de cálcio do retículo endoplasmático sarcoplasmático [SERCA], canal de rianodina) é aumentado, assim como a quantidade de proteínas contráteis (p. ex., cadeia pesada de miosina, actina, troponina I). Consequentemente, a velocidade de contração e de relaxamento eleva-se à medida que a hidrólise de ATP e o consumo de O_2 aumentam. No estado hipertireóideo, o uso do ATP é menos eficiente e a perda fracional de calor é maior. Se não tratado, o hipertireoidismo grave pode resultar em insuficiência cardíaca.



Na clínica

A atividade cardíaca é deprimida nos pacientes com uma inadequada função tireóidea (hipotireoidismo). O contrário ocorre nos pacientes com glândula tireoide hiperativa (hipertireoidismo). Caracteristicamente, os pacientes com hipertireoidismo apresentam taquicardia, alto débito cardíaco e arritmias, como a fibrilação atrial. Nesses pacientes, pode haver aumento da atividade neural simpática, ou a sensibilidade do coração a essa atividade pode estar aumentada. Estudos realizados demonstraram que o hormônio da tireoide aumenta a densidade dos receptores β -

adrenérgicos no tecido cardíaco (Cap. 42). Em animais experimentais, as manifestações cardiovasculares do hipertireoidismo podem ser simuladas com a administração excessiva de tiroxina.

aumenta a taxa metabólica do corpo, o que, por sua vez, resulta em vasodilatação arteriolar. A consequente redução da resistência periférica total aumenta o débito cardíaco, conforme explicado no Capítulo 19.

Insulina

A insulina tem um efeito inotrópico positivo sobre o coração. O efeito da insulina é evidente mesmo quando a hipoglicemia é evitada com infusões de glicose e quando os receptores β -adrenérgicos são bloqueados. De fato, o efeito inotrópico positivo da insulina é potencializado pelos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos. O aumento da contratilidade não encontra explicação satisfatória na concomitante potencialização do transporte de glicose para as células miocárdicas.

Glucagon

O glucagon tem potentes efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos sobre o coração. Esse hormônio endógeno provavelmente não é importante na regulação normal do sistema cardiovascular, mas tem sido utilizado clinicamente para aumentar o desempenho cardíaco. Os efeitos do glucagon sobre o coração e determinados efeitos metabólicos são semelhantes aos das catecolaminas. Tanto o glucagon quanto as catecolaminas ativam a adenilato ciclase para elevar os níveis de AMPc no miocárdio. As catecolaminas ativam a adenilato ciclase mediante a interação com os receptores β -adrenérgicos, mas o glucagon ativa essa enzima por meio de um mecanismo diferente. Todavia, a elevação do AMPc aumenta o influxo de Ca^{++} pelos canais de cálcio presentes no sarcolema e facilita a liberação e a reabsorção de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático, exatamente como fazem as catecolaminas.

Hormônios da Adeno-Hipófise

Os distúrbios cardiovasculares no hipopituitarismo estão relacionados principalmente com as associadas deficiências das funções adrenocortical e tireóidea. O hormônio do crescimento afeta o miocárdio, pelo menos quando combinado com a tiroxina. Em animais hipofisectomizados, o hormônio do crescimento isoladamente tem pouco efeito sobre o coração deprimido, enquanto a tiroxina por si só restaura o desempenho cardíaco adequado em condições basais. Entretanto, quando o volume sanguíneo ou a resistência periférica aumenta, a tiroxina por si só não restaura a função cardíaca adequada, mas a combinação de hormônio do crescimento com tiroxina restabelece o desempenho cardíaco normal. Em determinados modelos animais de insuficiência cardíaca, a administração de hormônio do crescimento isoladamente aumenta o débito cardíaco e a contratilidade miocárdica.

Gases Sanguíneos

As alterações no desempenho cardíaco decorrentes da estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos já foram descritas anteriormente neste capítulo. Esses efeitos normalmente são predominantes. Entretanto, o O_2 e o CO_2 produzem efeitos diretos sobre o miocárdio.

Oxigênio

A hipoxia tem um efeito bifásico sobre o desempenho miocárdico. A hipoxia leve estimula o desempenho, mas a hipoxia grave deprime o desempenho porque o metabolismo oxidativo é limitado.

Dióxido de Carbono e Acidose

A elevação da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), que resulta na redução do pH, tem um direto efeito depressivo sobre o coração. Esse efeito é mediado por alterações no pH intracelular. Uma redução do pH intracelular induzida pelo aumento da PCO_2 diminui a quantidade de Ca^{++} liberada pelo retículo sarcoplasmático em resposta à excitação. O pH reduzido diminui também a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{++} . A elevação do pH intracelular tem o efeito inverso; ou seja, aumenta a sensibilidade ao Ca^{++} .

Regulação da Circulação Periférica

A circulação periférica está essencialmente sob duplo controle: centralmente através do sistema nervoso e localmente pelas condições dos tecidos que circundam os vasos sanguíneos. A regulação nervosa e humoral do músculo liso vascular encontra-se descrita no Capítulo 14 (Fig. 14.7 e Tabela 14.1), que trata dos transmissores, hormônios e seus receptores. Os aspectos do controle local são abordados no Capítulo 17, onde é mostrado que a importância relativa desses dois mecanismos de controle varia nos diferentes tecidos.

As arteríolas participam da regulação da taxa de fluxo sanguíneo em todo o corpo. Esses vasos são os que oferecem a maior resistência ao fluxo do sangue bombeado para os tecidos pelo coração, razão pela qual são importantes para manutenção da pressão arterial. As paredes das arteríolas são compostas, em grande parte, por fibras de músculo liso que permitem que o diâmetro do lúmen dos vasos varie (Fig. 15.2). Quando esse músculo liso se contrai vigorosamente, o revestimento endotelial dobra-se para dentro, obliterando completamente o lúmen do vaso. Quando o músculo liso está totalmente relaxado, o lúmen do vaso é dilatado ao máximo. Em determinado momento, alguns vasos de resistência se

fecham. Além disso, o músculo liso desses vasos permanece parcialmente contraído (o que explica o tônus desses vasos). Se todos os vasos de resistência do corpo se dilatasse simultaneamente, a pressão arterial cairia vertiginosamente.

O músculo liso vascular controla a resistência periférica total, os tônus arterial e venoso, e a distribuição do fluxo sanguíneo pelo corpo. As propriedades do músculo liso vascular são discutidas no [Capítulo 14](#). Nas sessões seguintes, são abordados os controles intrínseco e extrínseco do tônus do músculo liso vascular e, conseqüentemente, a perfusão dos tecidos periféricos.

Controle Local ou Intrínseco do Fluxo Sanguíneo Periférico

Autorregulação e Regulação Miogênica

Em determinados tecidos, o fluxo sanguíneo é ajustado à atividade metabólica existente no tecido. Além disso, quando o metabolismo tecidual é estável, variações na pressão de perfusão (pressão arterial) provocam alterações na resistência vascular que tendem a manter um fluxo sanguíneo constante. Esse mecanismo miogênico, ilustrado graficamente na [Figura 18.22](#), é comumente denominado autorregulação do fluxo sanguíneo. Quando a pressão aumenta ou diminui abruptamente em relação à pressão controle de 100 mmHg, o fluxo aumenta ou diminui, respectivamente. Entretanto, mesmo com a pressão mantida em seu novo nível, o fluxo sanguíneo retorna ao nível de controle em 30 a 60 segundos.

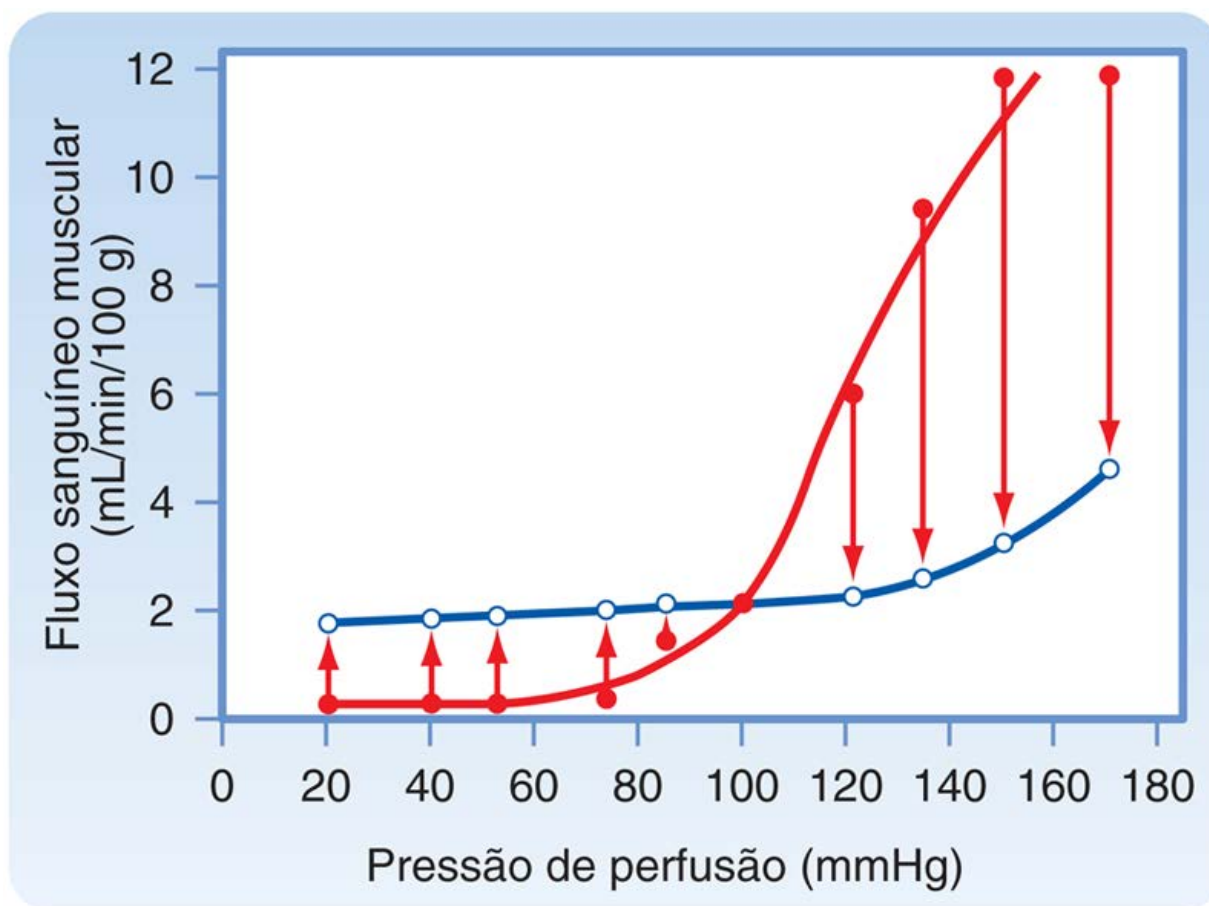


FIG. 18.22 Relação pressão-fluxo no leito vascular do músculo esquelético. Os círculos cheios (vermelhos) representam as taxas de fluxo obtidas imediatamente após alterações abruptas na pressão de perfusão em relação ao nível de controle (o ponto em que as linhas se cruzam). Os círculos abertos (azuis) representam as taxas de fluxo em estado estável obtidas com a nova pressão de perfusão (Redesenhado de Jones RD, Berne RM. *Circ Res.* 1964;14:126.)

Dentro da faixa de pressão de 20 a 120 mmHg, o fluxo em estado estável é relativamente constante. O cálculo da resistência hidráulica (pressão/fluxo) no leito vascular em condições de estado estável mostra que os vasos de resistência contraem-se com a elevação da pressão de perfusão, mas se dilatam quando a pressão é reduzida. Essa resposta à pressão de perfusão é independente do endotélio, visto ser idêntica nos vasos intactos e nos vasos desprovidos de endotélio. De acordo com o mecanismo miogênico, o músculo liso vascular contrai-se em resposta ao aumento da diferença de pressão na parede de um vaso sanguíneo (pressão transmural) e relaxa em resposta à redução da pressão transmural. Os mecanismos sinalizadores que permitem que a distensão de um vaso provoque contração são desconhecidos. Entretanto, como tem sido demonstrado que o estiramento do músculo liso vascular eleva a $[Ca^{++}]$, acredita-se que a elevação da pressão transmural ative os canais de cálcio da membrana.



Ao nível celular

Os canais receptores de potencial transitório (TRP) têm sido implicados no mecanismo miogênico. Esses canais são os homólogos em mamíferos de um gene da *Drosophila melanogaster* que, quando sofre mutação, permite apenas uma resposta transitória a um contínuo estímulo leve. A resposta vasoconstritora de uma artéria induzida por pressão (resposta miogênica) parece ter a seguinte via de sinalização: pressão → aumento da atividade da fosfolipase C → síntese de diacilglicerol → ativação do canal de TRP → despolarização do músculo liso e abertura dos canais de cálcio do tipo L que aumentam a $[Ca^{++}]$ intracelular e o tônus muscular. Esse é um meio de regulação da resistência vascular. Tem sido proposto que outros tipos de canais TRP participam da hipertensão pulmonar hipóxica crônica e da vasoconstrição causada pelo agonista α -adrenérgico norepinefrina.

Nas pessoas normais, a pressão arterial mantém-se em um nível relativamente constante através do reflexo barorreceptor. Assim, o mecanismo miogênico pode ter uma participação pequena na regulação do fluxo sanguíneo para os tecidos em condições normais. Entretanto, quando a pessoa está deitada e se põe de pé, a pressão transmural aumenta nas extremidades inferiores e os vasos pré-capilares contraem-se em resposta a esse estiramento imposto.

Regulação Mediada pelo Endotélio

Conforme descrito no [Capítulo 17](#), o endotélio que reveste os vasos produz uma série de substâncias capazes de relaxar (p. ex., óxido nítrico) ou contrair (p. ex., angiotensina II e endotelina) o músculo liso vascular. Consequentemente, o endotélio desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo para leitos vasculares específicos.

Regulação Metabólica

A atividade metabólica de um tecido governa o fluxo sanguíneo nesse tecido. Qualquer intervenção que resulte em um fornecimento inadequado de O_2 leva à formação de metabólitos vasodilatadores que são liberados do tecido e agem localmente para dilatar os vasos de resistência. Quando a taxa metabólica do tecido aumenta, ou quando o fornecimento de O_2 para o tecido diminui, mais substâncias vasodilatadores são liberadas ([Cap. 17](#)).

Substâncias Candidatas a Vasodilatadoras

O potássio, os íons de fosfato inorgânico e a osmolaridade do líquido intersticial induzem a vasodilatação. Durante a contração do músculo esquelético, tanto (1) o K^+ quanto o fosfato são liberados e (2) a osmolaridade aumenta. Portanto, esses fatores podem contribuir para a hiperemia ativa (aumento do fluxo sanguíneo causado pelo aumento da atividade tecidual). Entretanto, nem sempre são observados aumentos significativos da concentração de fosfato e da osmolaridade durante a contração muscular, e esses fatores podem aumentar o fluxo sanguíneo apenas transitoriamente e, por essa razão, provavelmente não medeiam a vasodilatação observada durante a atividade muscular.

O potássio é liberado no início da contração do músculo esquelético ou com o aumento da atividade do músculo cardíaco. Consequentemente, a liberação de K^+ poderia ser uma causa subjacente da redução inicial da resistência vascular observada em resposta ao exercício físico ou ao aumento do trabalho cardíaco. Entretanto, a liberação de K^+ não é contínua, mas a dilatação arteriolar persiste durante todo o período de maior atividade muscular. Além disso, o sangue venoso reoxigenado obtido a partir dos músculos cardíacos e esqueléticos não promove vasodilatação quando esse sangue é infundido em um leito vascular testado. É pouco provável que a oxigenação do sangue venoso altere o seu conteúdo de K^+ ou fosfato ou a sua osmolaridade, neutralizando, desse modo, o seu efeito vasodilatador. Portanto, algum agente, que não o K^+ , deve mediar a vasodilatação associada à atividade metabólica dos tecidos.

A adenosina, que contribui para a regulação do fluxo sanguíneo coronário, também pode participar do controle dos vasos de resistência do músculo esquelético. Além disso, algumas prostaglandinas podem ser importantes mediadoras vasodilatadoras em determinados leitos vasculares. Por essa razão, muitas prostaglandinas já foram propostas como mediadoras da vasodilatação metabólica, e a contribuição relativa de cada uma permanece por ser determinada.

Tônus Vascular Basal

O controle metabólico da resistência vascular pela liberação de uma substância vasodilatadora requer a existência de um tônus vascular basal. A atividade tônica do músculo liso vascular é facilmente demonstrável; mas, ao contrário do tônus do músculo esquelético, o tônus do músculo liso vascular é independente do sistema nervoso. Assim, algum fator metabólico deve ser o responsável por manter esse tônus. Os seguintes fatores podem estar envolvidos: (1) a resposta miogênica ao estiramento imposto pela pressão arterial, (2) a elevada pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO_2), ou (3) a presença de Ca^{++} .

Hiperemia Reativa

Se o influxo arterial para um leito vascular for temporariamente interrompido, o fluxo sanguíneo após a liberação da oclusão excede imediatamente o fluxo que prevalecia antes da oclusão, e o fluxo retorna gradativamente ao nível de

controle. Esse aumento do fluxo sanguíneo denomina-se hiperemia reativa. Esse evento fornece a evidência da existência de um fator metabólico local que regula o fluxo sanguíneo tecidual.

No experimento ilustrado na [Figura 18.23](#), o fluxo sanguíneo para a perna foi interrompido com o clampeamento da artéria femoral por 15, 30 e 60 segundos. A liberação da oclusão de 60 segundos resultou em um pico de fluxo sanguíneo 70% maior do que o fluxo controle, e o fluxo retornou ao nível de controle em 110 segundos.

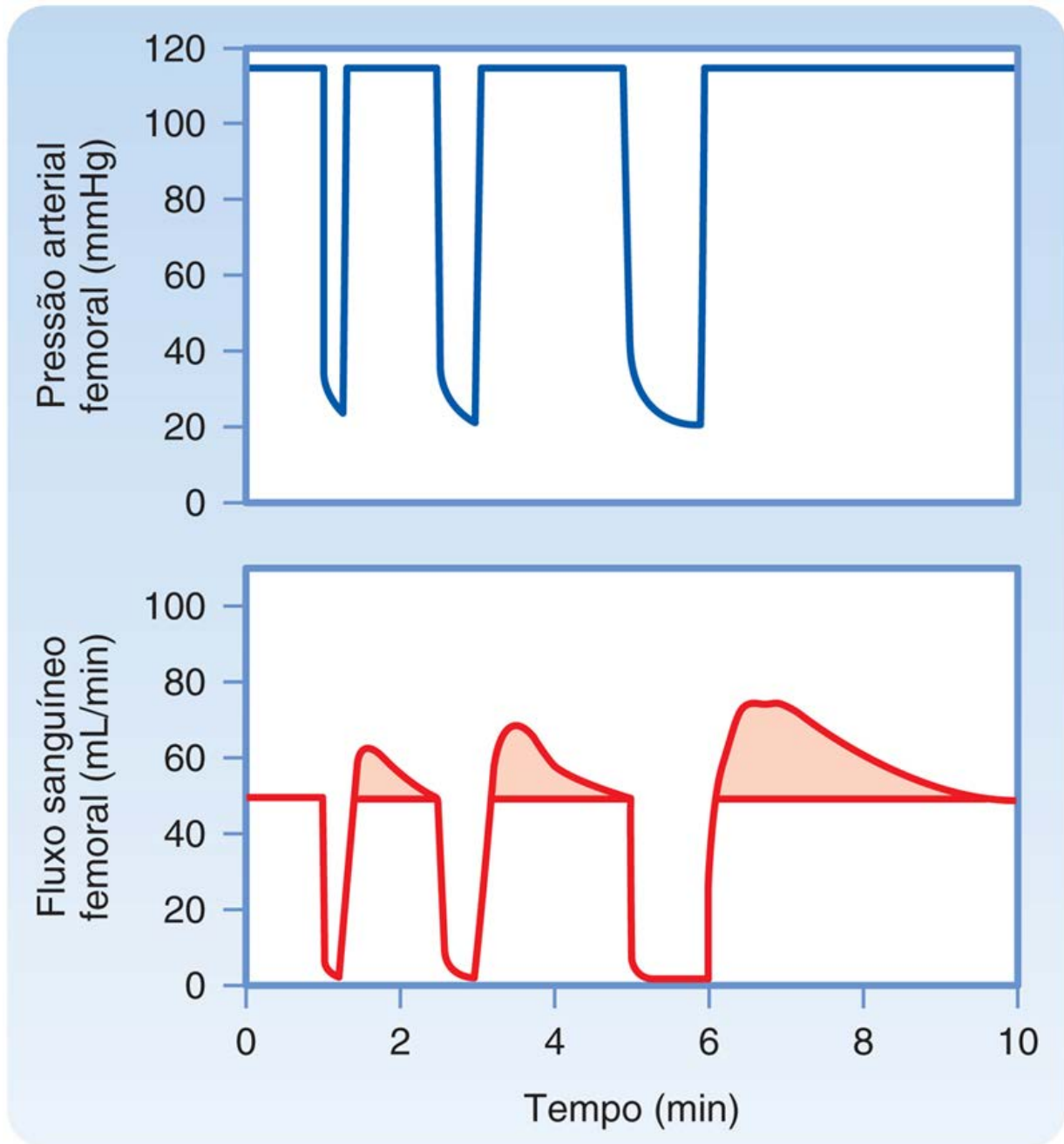


FIG. 18.23 Gráficos da hiperemia reativa na parte traseira da perna após uma oclusão de 15, 30 e 60 segundos da artéria femoral. (Extraído de Berne RM. Observações não publicadas.)

Dentro dos limites, o pico de fluxo e, em particular, a duração da hiperemia reativa são proporcionais à duração da oclusão ([Fig. 18.23](#)). Se o membro for exercitado durante o período de oclusão, a hiperemia reativa aumenta. Essas observações e a estreita relação entre a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo em um membro não ocluído são compatíveis com a noção da existência de um mecanismo metabólico na regulação local do fluxo sanguíneo tecidual.

Coordenação da Dilatação das Artérias e Arteríolas

Quando o músculo liso vascular das arteríolas relaxa em resposta a metabólitos vasodilatadores cuja liberação é causada por uma redução da relação entre a oferta e a demanda de O_2 do tecido, a resistência pode diminuir concomitantemente nas pequenas artérias localizadas acima e que alimentam essas arteríolas. O resultado é um fluxo sanguíneo maior do que aquele produzido apenas pela dilatação arteriolar. Existem dois possíveis mecanismos para essa coordenação da dilatação das artérias e arteríolas. Primeiro, a vasodilatação dos microvasos pode propagar-se e, quando a dilatação se inicia nas arteríolas, ela pode propagar-se pelos vasos das arteríolas para as pequenas artérias. Segundo, a dilatação arteriolar

mediada por metabólitos acelera o fluxo sanguíneo nas artérias alimentadoras. Essa maior velocidade do fluxo sanguíneo aumenta a tensão de cisalhamento no endotélio arterial, o que, por sua vez, pode induzir a vasodilatação mediada por fluxo por meio da liberação de um ou mais vasodilatadores (p. ex., óxido nítrico, prostaciclina, H_2O_2 , ácido epoxieicosatrienoico).



Na clínica

Nas pernas, a doença nas paredes arteriais pode provocar obstrução das artérias e sintomas, uma condição denominada claudicação intermitente. Os sintomas consistem em dor nas pernas quando a pessoa anda ou sobe escadas, e esta dor é aliviada com repouso. A doença denomina-se tromboangeíte obliterante e acomete com muita frequência homens fumantes. Basta uma caminhada mínima, e os vasos de resistência dilatam-se ao máximo em decorrência da liberação de metabólitos. Quando a demanda de O_2 dos músculos aumenta com uma caminhada mais acelerada, o fluxo sanguíneo não consegue aumentar suficientemente para atender às necessidades de O_2 dos músculos, resultando em dor causada por isquemia muscular.

Controle Extrínseco do Fluxo Sanguíneo Periférico

Vasoconstrição Neural Simpática

Várias regiões do bulbo raquidiano influenciam a atividade cardiovascular. A estimulação da região dorsolateral do bulbo (região pressora) provoca vasoconstrição, aceleração cardíaca e aumento da contratilidade miocárdica. A estimulação dos centros caudais e ventromediais à região pressora reduz a pressão arterial. Essa área depressora exerce o seu efeito pela inibição direta das regiões espinais e pela inibição da região pressora bulbar. Essas áreas não são autênticos centros anatômicos nos quais um grupo distinto de células é discernível, mas constituem centros “fisiológicos”.

As regiões cerebroespinais vasoconstritoras são tonicamente ativas. Os estímulos reflexos ou humorais que intensificam essa atividade aumentam a frequência dos impulsos que alcançam os ramos neurais terminais dos vasos. Um neuro-hormônio constritor (norepinefrina) é liberado nos terminais para provocar um efeito α -adrenérgico constritor sobre os vasos de resistência. A inibição das áreas vasoconstritoras diminui a frequência de impulsos nas fibras nervosas eferentes e resulta em vasodilatação. Desse modo, a regulação neural da circulação periférica é obtida principalmente pela variação da frequência dos impulsos dos nervos simpáticos para os vasos sanguíneos. A secção cirúrgica dos nervos simpáticos para um membro elimina o tônus vascular simpático e, desse modo, aumenta o fluxo sanguíneo para esse membro. Com o tempo, o tônus vascular é recuperado mediante o aumento do tônus basal (intrínseco).

Tanto a região pressora quanto a região depressora podem sofrer alterações rítmicas na atividade tônica que se manifestam como oscilações da pressão arterial. Algumas alterações rítmicas (ondas de Traube-Hering) ocorrem com a frequência da respiração e são causadas por uma oscilação cíclica dos impulsos simpáticos para os vasos de resistência. Outras oscilações da atividade simpática (ondas de Mayer) ocorrem com uma frequência menor do que a da respiração.

Influência Constritora Simpática sobre os Vasos de Resistência e de Capacitância

As fibras vasoconstritoras do sistema nervoso simpático suprem as artérias, as arteríolas e as veias; a influência neural é muito menor nos vasos maiores do que nas arteríolas e pequenas artérias. Os vasos de capacitância (veias) respondem mais à estimulação dos nervos simpáticos do que os vasos de resistência; os vasos de capacitância atingem uma constrição máxima a uma menor frequência de estimulações do que os vasos de resistência. Entretanto, os vasos de capacitância não possuem receptores β -adrenérgicos e respondem menos aos metabólitos vasodilatadores. A norepinefrina é o neurotransmissor liberado nos terminais nervosos simpáticos presentes nos vasos sanguíneos. Fatores como hormônios circulantes e, em particular, substâncias liberadas localmente medeiam a liberação da norepinefrina a partir dos terminais nervosos.

A [Figura 18.24](#) ilustra a resposta dos vasos de resistência e de capacitância à estimulação das fibras simpáticas. Quando a pressão arterial é mantida constante, a estimulação das fibras simpáticas reduz o fluxo sanguíneo (constrição dos vasos de resistência) e reduz também o volume sanguíneo tecidual (constrição dos vasos de capacitância). A constrição dos vasos de resistência estabelece um novo equilíbrio entre as forças responsáveis pela filtração e absorção através da parede capilar ([Eq. 17.20](#)).

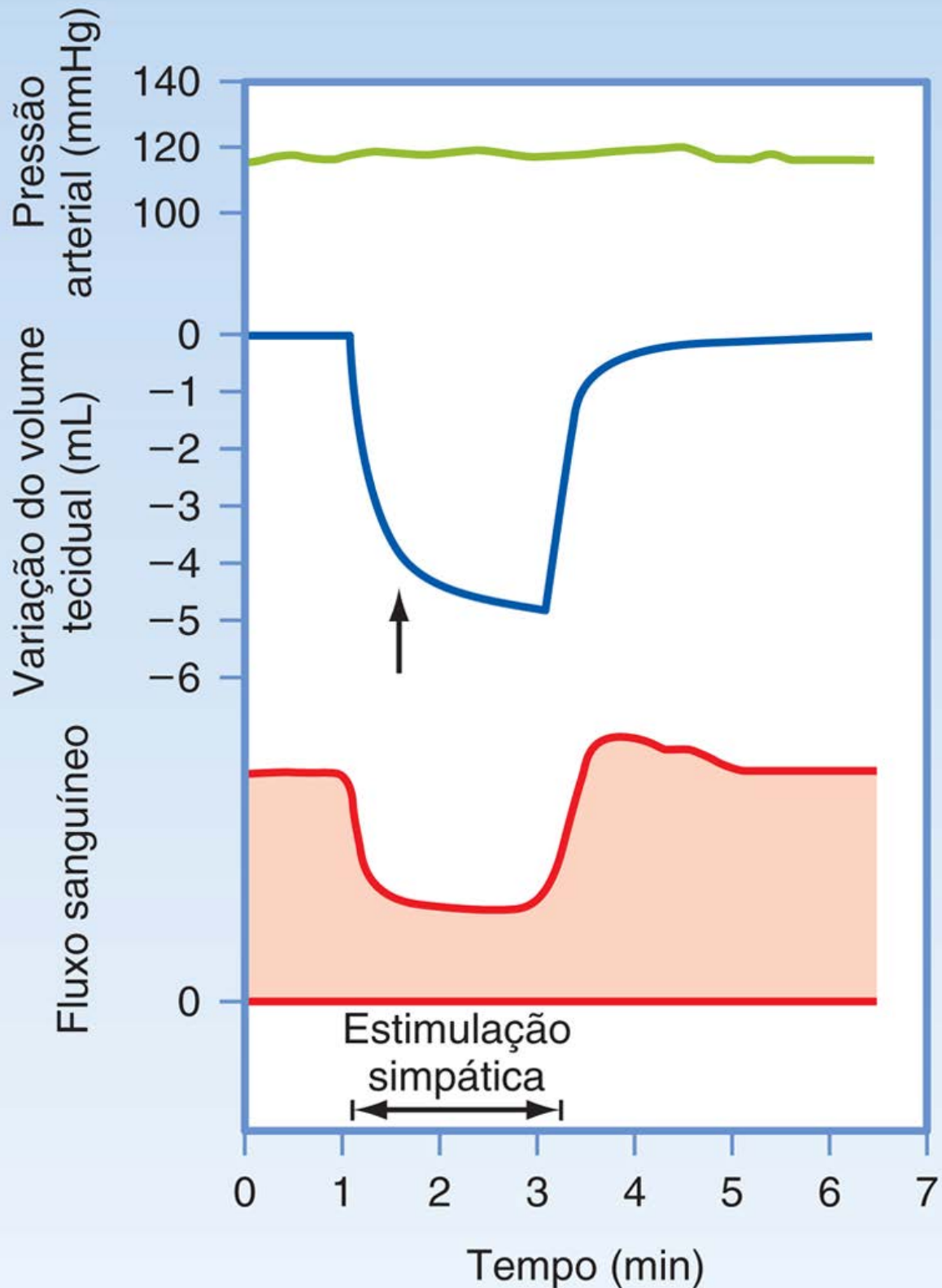


FIG. 18.24 Efeito da Estimulação do Nervo Simpático (2 Hz) sobre o Fluxo Sanguíneo e o Volume Tecidual do Membro Inferior. A seta ascendente indica a alteração na inclinação da curva de volume tecidual no ponto em que a diminuição de volume causada pelo esvaziamento dos vasos de capacitância cessa e a perda de líquido extravascular torna-se evidente. A redução abrupta do volume tecidual é causada pela saída do sangue dos vasos de capacitância e do membro inferior. O declínio tardio, lento e progressivo do volume (à direita da seta) é causado pela entrada do líquido extravascular nos capilares e seu afastamento do tecido. A perda de líquido tecidual é resultante da redução da pressão hidrostática capilar secundária à constrição dos vasos de resistência. (Extraído de Mellander S. Acta Physiol Scand Suppl. 1960;50[176]:1.)

Além das alterações ativas (contração e relaxamento do músculo liso vascular) no calibre dos vasos, podem ocorrer também alterações passivas causadas por mudanças na pressão intraluminal. Um aumento da pressão intraluminal distende os vasos e uma diminuição reduz o calibre dos vasos em consequência da retração elástica das paredes vasculares.

No tônus vascular basal, cerca de um terço do volume sanguíneo de um tecido pode ser mobilizado quando os nervos simpáticos são estimulados em frequências fisiológicas. O tônus basal é muito baixo nos vasos de capacitância. Se experimentalmente esses vasos são denervados, o aumento de volume provocado por doses máximas de ACh é pequeno. Portanto, quando o tônus vascular é basal, o volume sanguíneo fica próximo do volume sanguíneo máximo do tecido. Mais sangue pode ser mobilizado a partir dos vasos de capacitância da pele do que aquele proveniente dos vasos de capacitância dos músculos. Essa disparidade é proveniente, em parte, da maior sensibilidade dos vasos da pele à estimulação simpática, mas ocorre também porque o tônus basal nos vasos cutâneos é mais baixo do que nos vasos musculares. Portanto, na ausência de uma influência neural, os vasos de capacitância da pele contêm mais sangue do que os vasos de capacitância dos músculos.

Os estímulos fisiológicos mobilizam o sangue dos vasos de capacitância. Por exemplo, durante o exercício físico, a ativação das fibras nervosas simpáticas provoca a constrição das veias periféricas e, portanto, aumenta a pressão cardíaca de enchimento. Na hipotensão arterial (como ocorre na hemorragia), os vasos de capacitância contraem-se e, desse modo, corrigem a pressão venosa central reduzida associada à perda de sangue.

Influência Neural Parassimpática

As fibras eferentes da divisão craniana do sistema nervoso parassimpático inervam os vasos sanguíneos da cabeça e alguns das vísceras, enquanto as fibras da divisão sacral inervam os vasos sanguíneos da genitália, da bexiga e do intestino grosso. O músculo esquelético e a pele não recebem inervação parassimpática. O efeito das fibras colinérgicas sobre a resistência vascular total é pequena, visto que apenas uma pequena proporção dos vasos de resistência do corpo recebe fibras parassimpáticas.



Na clínica

No choque hemorrágico, os vasos de resistência contraem-se e auxiliam na manutenção da pressão arterial normal. Na presença de hipotensão arterial, a maior constrição arteriolar resulta também em uma pequena mobilização de sangue tecidual em virtude da retração dos vasos pós-arteriolar quando a pressão intraluminal é reduzida. Além disso, o fluido extravascular é mobilizado devido à maior absorção de fluido pelos capilares em resposta à redução da pressão hidrostática capilar.

A estimulação das fibras parassimpáticas para as glândulas salivares induz acentuada vasodilatação. O polipeptídeo vasodilatador bradicinina, formado localmente nos vasos linfáticos glandulares pela ação de uma enzima presente em um substrato da proteína plasmática, medeia essa vasodilatação. A bradicinina forma-se em outras glândulas exócrinas, como as glândulas lacrimais e sudoríparas; a sua presença no suor pode, em parte, ser responsável pela dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.

Fatores Humorais

A epinefrina e a norepinefrina exercem um poderoso efeito sobre os vasos sanguíneos periféricos. No músculo esquelético, as baixas concentrações de epinefrina dilatam os vasos de resistência (efeito β_2 -adrenérgico), mas as altas concentrações produzem constrição (efeito α_1 -adrenérgico), como mostra a [Tabela 14.1](#). Em todos os leitos vasculares, o efeito primário da norepinefrina é a vasoconstrição. Quando estimulada, a glândula adrenal pode liberar epinefrina e norepinefrina na circulação sistêmica. Entretanto, em condições fisiológicas, o efeito da liberação das catecolaminas a partir da medula adrenal é menos importante do que a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas.

As substâncias humorais locais desempenham um papel importante na regulação do tônus vascular ([Tabela 14.1](#)). Algumas são liberadas a partir do endotélio (p. ex., óxido nítrico, endotelina, tromboxano A_2), enquanto outras são oriundas dos tecidos perivasculares (p. ex., histamina, adenosina, angiotensina II).

Reflexos Vasculares

As áreas do bulbo raquidiano que medeiam os efeitos simpáticos e vagais estão sob a influência dos impulsos neurais originários dos barorreceptores, dos quimiorreceptores, do hipotálamo, do córtex cerebral e da pele. Essas áreas do bulbo são afetadas também pelas variações nas concentrações sanguíneas de CO_2 e O_2 .

Barorreceptores Arteriais

Os barorreceptores (ou pressorreceptores) são receptores de estiramento localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico ([Figs. 18.25 e 18.26](#)). Os seios carotídeos são as áreas ligeiramente alargadas nas origens das artérias carótidas internas. Os impulsos provenientes do seio carotídeo percorrem o nervo do seio carotídeo (nervo de Hering) até o nervo glossofaríngeo (nervo craniano IX) e, através deste, até o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo. O NTS é o local das projeções centrais dos quimiorreceptores e barorreceptores. A estimulação do NTS inibe os impulsos do nervo simpático para os vasos sanguíneos periféricos (efeito depressor), enquanto as lesões do NTS produzem vasoconstrição (efeito pressor). Os impulsos originários dos barorreceptores do arco aórtico chegam ao NTS através das fibras aferentes dos nervos vagos.

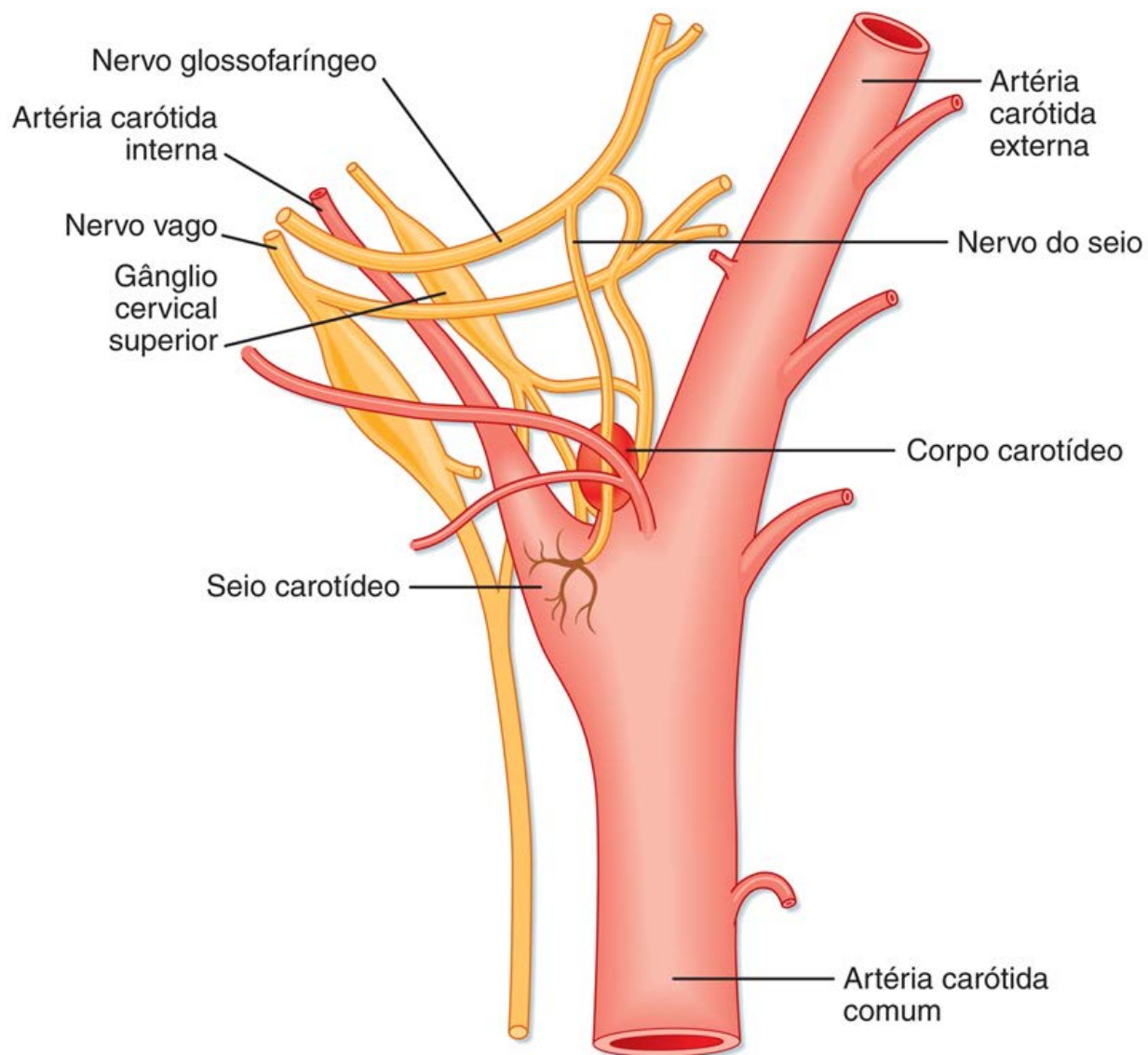


FIG. 18.25 Representação diagramática do seio carotídeo e do corpo carotídeo e suas inervações. (Redesenhado de Adams WE. The Comparative Morphology of the Carotid Body and Carotid Sinus. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1958.)

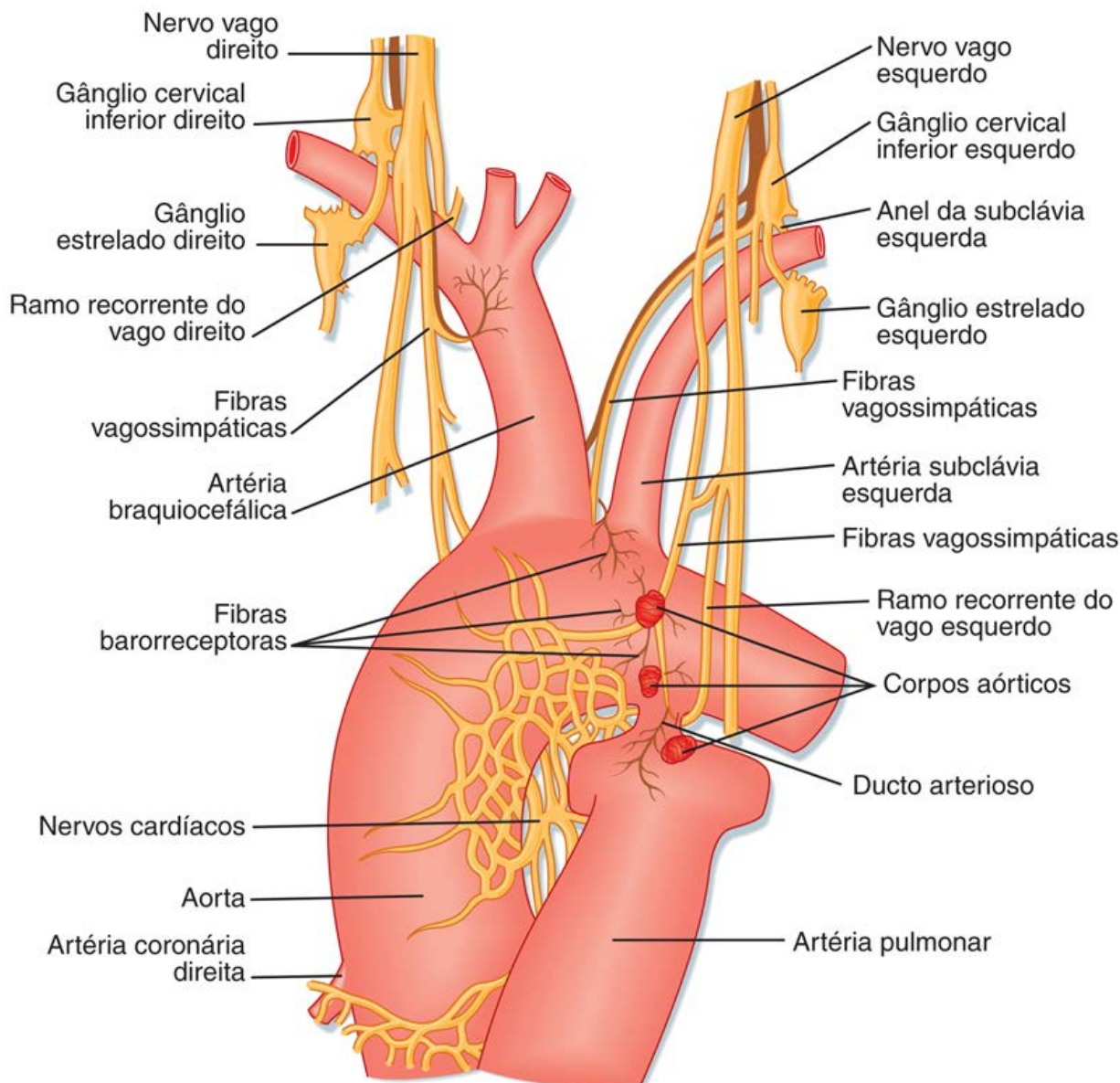


FIG. 18.26 Vista anterior do arco aórtico mostrando a inervação dos corpos aórticos (barorreceptores). (Modificado a partir de Nonidez JF. Anat Rec. 1937;69:299.)

Os terminais nervosos barorreceptores existentes nas paredes do seio carotídeo e do arco aórtico respondem ao estiramento vascular e à deformação induzida pelas variações na pressão arterial. A frequência de disparos desses terminais nervosos é aumentada pela elevação da pressão arterial e diminuída pela redução desta pressão. O aumento da frequência de impulsos, como no caso da elevação da pressão arterial, inibe as regiões vasoconstritoras encefálicas e resulta em vasodilatação periférica e redução da pressão arterial. A bradicardia ocasionada pela ativação dos ramos cardíacos dos nervos vagos contribui para essa redução da pressão arterial.

Os barorreceptores do seio carotídeo são mais sensíveis do que os do arco aórtico. Variações na pressão do seio carotídeo provocam alterações maiores na pressão arterial sistêmica e na resistência periférica do que variações equivalentes na pressão do arco aórtico.

Os receptores localizados nas paredes do seio carotídeo respondem mais à pressão pulsátil do que à pressão constante. Esse fenômeno é ilustrado na [Figura 18.27](#), que mostra que, em níveis normais de pressão arterial média (≈ 100 mmHg), um “bombardeio” de impulsos provenientes de uma única fibra do nervo do seio carotídeo é iniciado no começo da sístole pelo aumento da pressão arterial; apenas alguns impulsos ocorrem durante o final da sístole e início da diástole. Em uma pressão arterial mais baixa, essas alterações fásicas são ainda mais evidentes, mas a frequência global de disparos é reduzida. O limiar da pressão arterial para o disparo dos impulsos do seio carotídeo é de aproximadamente 50 mmHg; o disparo máximo continuado ocorre em torno de 200 mmHg. Como os barorreceptores são adaptáveis, a sua resposta em qualquer nível de pressão arterial média é maior para um grande pulso de pressão do que para um pulso pequeno.

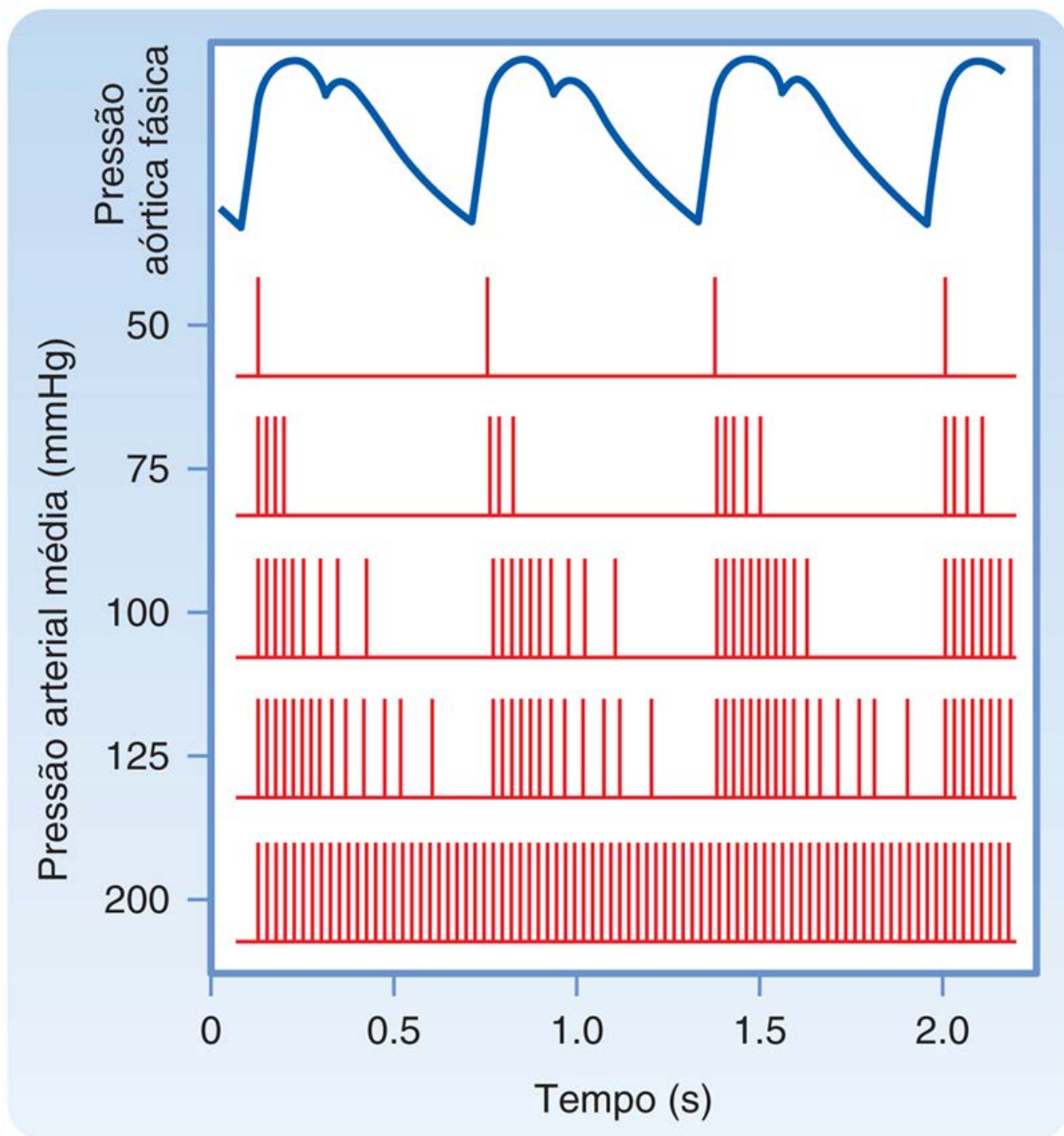


FIG. 18.27 Relação da pressão arterial aórtica física no disparo de uma única fibra nervosa aferente do seio carotídeo em diferentes níveis de pressão arterial média.

Os aumentos de resistência que ocorrem em resposta à pressão reduzida no seio carotídeo variam de um leito vascular periférico para outro. Essas variações permitem a redistribuição do fluxo sanguíneo. As alterações na resistência desencadeadas pela variação da pressão do seio carotídeo são maiores nos vasos femorais, menores nos vasos renais, e ainda menores nos vasos mesentéricos e celíacos.

Além disso, a sensibilidade do reflexo do seio carotídeo pode ser alterada. A aplicação local de norepinefrina ou a estimulação das fibras nervosas simpáticas para os seios carotídeos aumenta a sensibilidade desses receptores de tal modo que um determinado aumento na pressão intrasseio produz uma maior resposta depressora. A sensibilidade barorreceptora diminui na hipertensão, visto que os seios carotídeos enrijecem-se em decorrência da alta pressão intra-arterial. Consequentemente, um determinado aumento na pressão do seio carotídeo provoca uma menor redução na pressão arterial sistêmica daquela que ocorre em um nível normal de pressão arterial. Portanto, o ponto de ajuste dos barorreceptores eleva-se na hipertensão de tal modo que o limiar aumenta e os receptores pressóricos são menos sensíveis às variações da pressão transmural. Como seria de se esperar, a denervação do seio carotídeo pode produzir uma hipertensão temporária e, em alguns casos, prolongada.

Os barorreceptores arteriais exercem um papel-chave nos ajustes de curto prazo da pressão arterial em resposta às variações relativamente abruptas no volume sanguíneo, no débito cardíaco ou na resistência periférica (como no exercício). Entretanto, o controle da pressão arterial em longo prazo – ao longo de dias ou semanas – é determinado pelo saldo de fluidos do indivíduo, ou seja, o equilíbrio entre a ingestão e a eliminação de fluidos. O rim é, de longe, o órgão mais importante no controle do volume de fluido corporal e, portanto, da pressão arterial (Cap. 35).

Barorreceptores Cardiopulmonares

Os receptores cardiopulmonares estão localizados nos átrios, ventrículos e vasos pulmonares. Esses barorreceptores são inervados por nervos aferentes vagais e simpáticos. Os reflexos cardiopulmonares são tonicamente ativos e podem alterar a resistência periférica em resposta a variações na pressão intracardiaca, venosa ou vascular pulmonar.

Os átrios contêm dois tipos de barorreceptores cardiopulmonares: aqueles ativados pela tensão desenvolvida durante a sístole atrial (receptores do tipo A) e aqueles ativados pelo estiramento dos átrios durante a diástole (receptores do tipo B). A estimulação desses receptores atriais envia impulsos pelas fibras vagais até o centro vagal no bulbo. Consequentemente, a atividade simpática é diminuída para o rim e aumentada para o nó sinusal. Essas alterações na atividade simpática aumentam o fluxo sanguíneo renal, o fluxo urinário e a frequência cardíaca.

A ativação dos receptores cardiopulmonares pode também iniciar um reflexo que reduz a pressão arterial inibindo o centro vasoconstritor do bulbo. A estimulação dos receptores cardiopulmonares inibe a liberação de angiotensina, aldosterona e vasopressina (hormônio antidiurético); a interrupção da via reflexa tem efeitos opostos.

O papel exercido pela ativação desses barorreceptores na regulação do volume sanguíneo é aparente nas respostas do corpo às hemorragias. A redução do volume sanguíneo (hipovolemia) aumenta a vasoconstrição simpática no rim e aumenta a secreção de renina, angiotensina, aldosterona e vasopressina (Cap. 35). A vasoconstrição renal (principalmente das arteríolas aferentes) reduz a filtração glomerular e aumenta a liberação de renina pelo rim. A renina age sobre um substrato plasmático para produzir angiotensina II, que estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A maior liberação de vasopressina reduz a excreção de água pelo rim, enquanto a liberação de aldosterona reduz a excreção renal de NaCl. Os rins retêm sódio e água, e consequentemente o volume sanguíneo aumenta. A angiotensina II (formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina) também eleva o tônus arteriolar sistêmico (Tabela 14.1).



Na clínica

Em algumas pessoas, o seio carotídeo é anormalmente sensível à pressão externa. Assim, colarinhos apertados ou outras formas de pressão externa sobre a região do seio carotídeo podem provocar acentuada hipotensão e desmaio. Essa hipersensibilidade é conhecida como síndrome do seio carotídeo.

Quimiorreceptores Periféricos

Os quimiorreceptores periféricos consistem em corpos pequenos e altamente vascularizados na região do arco aórtico (corpos aórticos; Fig. 18.26) e exatamente mediais aos seios carotídeos (corpos carotídeos; Fig. 18.25). Esses corpos vasculares são sensíveis a alterações na PO_2 , na PCO_2 e no pH do sangue arterial. Embora primariamente envolvidos na regulação da respiração, eles também influenciam as regiões vasomotoras. A redução da pressão de O_2 no sangue arterial (PaO_2) estimula os quimiorreceptores. A atividade aumentada nas fibras nervosas aferentes dos corpos carotídeos e aórticos estimula as regiões vasoconstritoras e aumenta o tônus dos vasos de resistência e de capacitância.

Os quimiorreceptores são estimulados também pelo aumento da pressão de CO_2 no sangue arterial ($PaCO_2$) e pela redução do pH. Entretanto, o efeito reflexo é pequeno em comparação com os efeitos diretos da hipercapnia ($PaCO_2$ alta) e da acidose sobre as regiões vasomotoras do bulbo. Quando a hipoxia e a hipercapnia ocorrem simultaneamente, os efeitos dos quimiorreceptores são maiores do que a soma dos efeitos de cada um dos dois estímulos atuando separadamente.

Os quimiorreceptores estão localizados também no coração. Esses quimiorreceptores cardíacos são ativados por isquemia do músculo cardíaco e transmitem a dor precordial (angina do peito) associada a um suprimento sanguíneo inadequado para o miocárdio.

Hipotálamo

A função ótima dos reflexos cardiovasculares requer a integridade das estruturas da ponte e do hipotálamo. Além disso, essas estruturas são responsáveis pelo controle comportamental e emocional do sistema cardiovascular (Cap. 11). A estimulação do hipotálamo anterior produz queda da pressão arterial e bradicardia, enquanto a estimulação da região posterolateral do hipotálamo aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca. O hipotálamo contém também um centro regulador de temperatura que afeta os vasos sanguíneos da pele. A estimulação da pele pelo frio ou pelo resfriamento do sangue que perfunde o hipotálamo resulta na constrição dos vasos cutâneos e conservação de calor, enquanto a estimulação da pele pelo calor resulta em vasodilatação cutânea e maior perda de calor.

Cérebro

O córtex cerebral também afeta a distribuição do fluxo sanguíneo no corpo. A estimulação das áreas motora e pré-motora pode afetar a pressão arterial; em geral, ocorre uma resposta pressora. Entretanto, a vasodilatação e as respostas depressoras podem ser produzidas – como no rubor ou no desmaio – em resposta a um estímulo emocional.

Pele e Visceras

Dependendo de sua magnitude e localização, os estímulos dolorosos podem desencadear respostas pressoras ou depressoras. A distensão das vísceras quase sempre provoca uma resposta depressora, enquanto os estímulos dolorosos na superfície corporal geralmente provocam uma resposta pressora.

Reflexos Pulmonares

A insuflação dos pulmões inicia um reflexo que induz a vasodilatação sistêmica e a redução da pressão arterial. Por outro lado, o colapso dos pulmões provoca uma vasoconstrição sistêmica. As fibras aferentes mediadoras desse reflexo estão localizadas nos nervos vagos e possivelmente também nos nervos simpáticos. A estimulação dessas fibras pelo estiramento dos pulmões inibe as áreas vasomotoras. A magnitude da resposta depressora à insuflação pulmonar está diretamente relacionada ao grau de insuflação e ao nível existente de tônus vasoconstritor (Cap. 22).

Quimiorreceptores Centrais

A elevação da PCO_2 estimula as regiões quimiossensíveis do bulbo (os quimiorreceptores centrais) e produz vasoconstrição e aumento da resistência periférica. A redução da PCO_2 a níveis abaixo dos normais (em resposta à hiperventilação) reduz a atividade tônica nessas áreas e, por conseguinte, diminui a resistência periférica. As regiões quimiossensíveis são afetadas também pelas alterações no pH. A redução do pH sanguíneo estimula essas áreas do encéfalo, enquanto a elevação do pH as inibe. Esses efeitos das alterações na PCO_2 e no pH do sangue podem atuar por meio de variações no pH do fluido cerebrospinal, como também do centro respiratório.

A PaO_2 tem pouco efeito direto sobre a região vasomotora bulbar. O efeito primário da hipoxia é mediado pelos reflexos dos quimiorreceptores carotídeos e aórticos. Uma redução moderada da PaO_2 estimula a região vasomotora, mas uma grande redução deprime a atividade vasomotora da mesma maneira pela qual outras áreas do encéfalo são deprimidas por pressões muito baixas de O_2 .

Equilíbrio entre os Fatores Extrínsecos e Intrínsecos na Regulação do Fluxo Sanguíneo Periférico

O duplo controle dos vasos periféricos por mecanismos intrínsecos e extrínsecos provoca uma série de ajustes vasculares importantes. Esses mecanismos reguladores permitem que o corpo direcione o fluxo sanguíneo para as áreas do corpo em que ele é mais necessário, e o afasta das áreas em que há menos necessidade. Em alguns tecidos, os efeitos dos mecanismos intrínsecos e extrínsecos são fixos; em outros, a relação é variável e depende do estado de atividade desse tecido.



Na clínica

A isquemia cerebral, que pode ocorrer em razão de uma pressão excessiva exercida por um tumor intracraniano em expansão, resulta em acentuado aumento da vasoconstrição periférica. Provavelmente, a estimulação é causada pelo acúmulo local de CO_2 e pela redução de O_2 e, possivelmente, pela excitação dos barorreceptores intracranianos. Uma depressão central pode ocorrer logo após uma isquemia grave e prolongada, o que reduz a pressão arterial.

No encéfalo e no coração, que são estruturas vitais com tolerância limitada a um suprimento sanguíneo reduzido, os mecanismos intrínsecos reguladores do fluxo sanguíneo são dominantes. Por exemplo, uma descarga maciça da região vasoconstritora através dos nervos simpáticos, que pode ocorrer no caso de uma hemorragia severa aguda, tem efeitos desprezíveis sobre os vasos de resistência do encéfalo e do coração, enquanto os vasos sanguíneos cutâneos, renais e esplâncnicos sofrem grande constrição.

Na pele, o controle vascular extrínseco é dominante. Os vasos cutâneos não só participam intensamente de uma descarga vasoconstritora geral, mas também respondem seletivamente através das vias hipotalâmicas com o objetivo de manter as funções de perda e conservação de calor necessárias à regulação da temperatura do corpo. Entretanto, o controle intrínseco pode ser desencadeado por variações locais de temperatura que podem modificar ou superar a influência central sobre os vasos de resistência e de capacitância (Cap. 17).

No músculo esquelético, os mecanismos extrínsecos e intrínsecos interagem. No músculo esquelético em repouso, o controle neural (tônus vasoconstritor) é dominante, como pode ser demonstrado pelo grande aumento do fluxo sanguíneo que ocorre imediatamente após a secção dos nervos simpáticos para os tecidos. Após o início de um exercício, o mecanismo intrínseco regulador do fluxo sanguíneo assume o controle, e a vasodilatação dos músculos ativos ocorre devido a um aumento local nos metabólitos. A vasoconstrição ocorre nos tecidos inativos em resposta à descarga simpática geral. Entretanto, os impulsos constritores que alcançam os vasos de resistência dos músculos ativos são superados pelo efeito metabólico local. A ação desse mecanismo de controle duplo, portanto, aumenta o fluxo sanguíneo onde ele é mais necessário e o desvia das áreas relativamente inativas (Cap. 17). Efeitos semelhantes podem ser obtidos em resposta a um aumento na PCO_2 . Normalmente, a hiperventilação associada ao exercício mantém a PCO_2 em níveis normais. Entretanto, se a PCO_2 aumentasse, ocorreria uma vasoconstrição generalizada devido à estimulação da região vasoconstritora do bulbo pelo CO_2 . Nos músculos ativos, onde a $[CO_2]$ seria maior, o músculo liso das arteríolas relaxaria em resposta à PCO_2 local. Os fatores que afetam e são afetados pela região vasomotora estão resumidos na Figura 18.28.

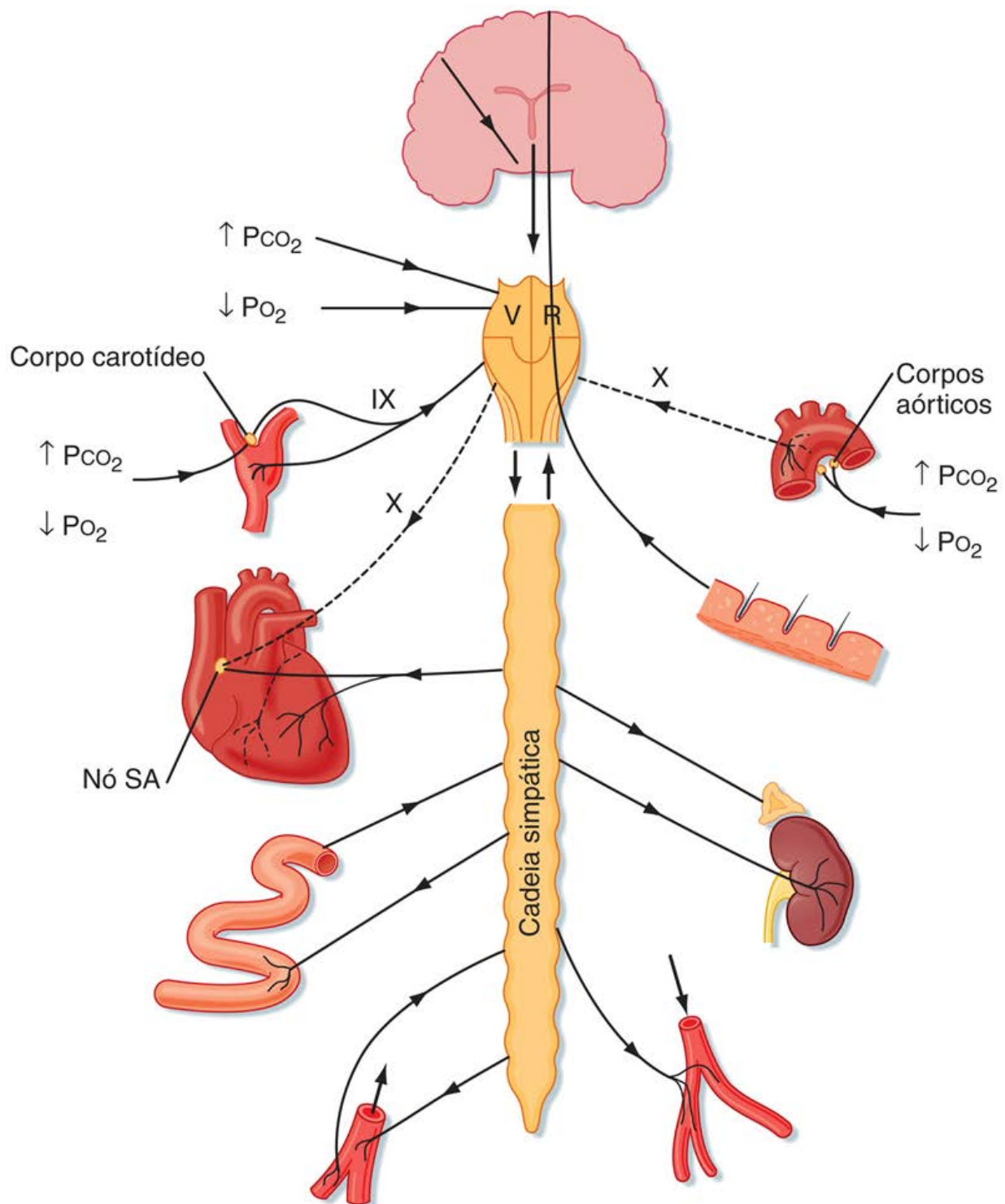


FIG. 18.28 Diagrama Esquemático Ilustrativo da Entrada e da Saída de Sinais Neurais da Região Vasomotora (VR). As setas indicam as direções da entrada e da saída dos sinais neurais. IX, nervo glossofaríngeo; $\uparrow P_{CO_2}$, elevação da pressão parcial de dióxido de carbono; $\downarrow P_{CO_2}$, redução da P_{CO_2} ; $\uparrow P_{O_2}$, elevação da pressão parcial de oxigênio; $\downarrow P_{O_2}$, redução da P_{O_2} ; SA; sinoatrial; X, nervo vago.

Pontos-Chave

1. A função cardíaca é regulada por uma série de mecanismos intrínsecos e extrínsecos. Os principais mecanismos intrínsecos que regulam a contração do miocárdio são o mecanismo de Frank-Starling e a regulação induzida pela frequência.
2. A frequência cardíaca é regulada principalmente pelo sistema nervoso autônomo. A atividade nervosa simpática aumenta a frequência cardíaca, enquanto a atividade parassimpática (vagal) diminui a frequência cardíaca. Quando ambos os sistemas estão ativos, os efeitos vagais normalmente são dominantes. O sistema nervoso autônomo regula o desempenho miocárdico principalmente variando a condutância ao Ca^{++} na membrana celular via sistema adenilato ciclase.

3. Os reflexos que regulam a frequência cardíaca são: barorreceptores, quimiorreceptores, insuflação pulmonar, receptor atrial (Bainbridge) e receptor ventricular.
4. Determinados hormônios – como epinefrina, esteroides adrenocorticais, hormônios tireóideos, insulina, glucagon e hormônios da adeno-hipófise – regulam o desempenho miocárdico. Alterações nas concentrações de O_2 , CO_2 e H^+ no sangue arterial afetam a função cardíaca diretamente e, através dos quimiorreceptores, indiretamente.
5. As arteríolas (vasos de resistência) regulam o fluxo sanguíneo principalmente através de seus capilares a jusante. O músculo liso, que forma a maior parte das paredes arteriolares, contrai e relaxa em resposta aos estímulos neurais e humorais. A regulação neural do fluxo sanguíneo é quase totalmente realizada pelo sistema nervoso simpático. Os nervos simpáticos dos vasos sanguíneos são tonicamente ativos; a inibição do centro vasoconstritor do bulbo reduz a resistência vascular periférica. A estimulação dos nervos simpáticos provoca a constrição dos vasos de resistência e de capacitância (veias). As fibras parassimpáticas inervam a cabeça, as vísceras e a genitália, mas não a pele e os músculos.
6. A autorregulação do fluxo sanguíneo ocorre na maioria dos tecidos. Esse processo caracteriza-se por um fluxo sanguíneo constante na presença de uma variação da pressão de perfusão. A autorregulação é mediada por um mecanismo miogênico pelo qual a elevação da pressão transmural desencadeia uma contração do músculo liso vascular, enquanto a redução da pressão transmural desencadeia o relaxamento do músculo.
7. O notável paralelismo entre o fluxo sanguíneo tecidual e o consumo de O_2 pelos tecidos indica que o fluxo sanguíneo é regulado, em grande parte, por um mecanismo metabólico. A redução da relação entre oferta e demanda de O_2 de um tecido libera metabólitos vasodilatadores que dilatam as arteríolas e, desse modo, aumentam a oferta de O_2 .
8. Os barorreceptores presentes nas artérias carótidas internas e na aorta são tonicamente ativos e regulam a pressão arterial momento a momento. Um aumento da pressão arterial estira esses receptores, iniciando um reflexo que inibe o centro vasoconstritor bulbar e induzindo a vasodilatação. Por outro lado, a redução da pressão arterial desinibe o centro vasoconstritor e induz a vasoconstrição. Os barorreceptores das artérias carótidas internas predominam sobre os da aorta e respondem de forma mais vigorosa às alterações pressóricas (estiramento) do que à pressão não pulsátil elevada ou reduzida.
9. Os quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeos e aórticos) e os quimiorreceptores centrais do bulbo são estimulados pela redução da PaO_2 e pela elevação da PCO_2 sanguíneas. A estimulação desses quimiorreceptores aumenta a frequência e a profundidade da respiração, mas também produz vasoconstrição periférica. Os barorreceptores cardiopulmonares também estão presentes nas câmaras cardíacas e nos grandes vasos pulmonares. Eles têm menos influência sobre a pressão arterial, mas participam da regulação do volume sanguíneo.
10. A resistência periférica e, conseqüentemente, a pressão arterial são afetadas por estímulos oriundos da pele, das vísceras, dos pulmões e do encéfalo. O efeito combinado de fatores neurais e metabólicos locais distribui o sangue para os tecidos ativos e o desvia dos tecidos inativos. Nas estruturas vitais, como no coração, no encéfalo e no músculo esquelético em contração, os fatores metabólicos são predominantes.

Leituras Adicionais

Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116:2005.

Iancu RV, Jones SW, Harvey RD. Compartmentation of cAMP signaling in cardiac myocytes. *Biophys J.* 2007;92:3317.

Liu Y, Bubolz AH, Mendoza S, et al. H_2O_2 is the transferrable factor mediating flow-induced dilation in human coronary arterioles. *Circ Res.* 2011;108:566.

Llewellyn-Smith IJ, Verberne AJM, eds. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford University Press; 2011.

Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, et al. Cardiovascular responses to stress after carotid baroreceptor denervation in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1018:515.

Zhang P, Mende U. Regulators of G-protein signaling in the heart and their potential as therapeutic targets. *Circ Res.* 2011;109:320.

¹ Os miócitos dos ventrículos secretam um peptídeo correlato em resposta ao estiramento. Esse peptídeo, denominado peptídeo natriurético cerebral (PNC) devido à sua descoberta inicial no sistema nervoso central, tem ações semelhantes às do peptídeo natriurético atrial (Cap. 35).

Controle Integrado do Sistema Cardiovascular

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Quais os quatro principais fatores que determinam o débito cardíaco? Desses, quais os dois considerados “fatores de acoplamento” e qual a razão para essa descrição?
2. O que é uma curva da função cardíaca e qual a sua relação com o mecanismo de Frank-Starling?
3. O que é uma curva da função vascular e de que maneira as alterações na resistência periférica total, no volume sanguíneo e no tônus venoso a afetam?
4. Por que o ponto de operação do sistema cardiovascular ocorre na interseção das curvas da função cardíaca e da função vascular?
5. De que maneira a avaliação da curva da função cardíaca e da curva da função vascular permite que os médicos determinem o efeito das variações do volume sanguíneo, do tônus vascular e da contratilidade sobre o débito cardíaco?
6. Que mecanismos do sistema nervoso central, do coração e dos vasos sistêmicos permitem o aumento do débito cardíaco aos níveis necessários durante o exercício vigoroso?
7. Quais as consequências cardiovasculares da hemorragia e quais os mecanismos compensatórios que tendem a restaurar a pressão arterial e o débito cardíaco?

Regulação do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial

Quatro fatores controlam o débito cardíaco: frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio, pré-carga e pós-carga (Fig. 19.1). A frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio são fatores estritamente cardíacos, embora sejam controlados por diversos mecanismos neurais e humorais. A pré-carga e a pós-carga são fatores que dependem mutuamente da função do coração e dos vasos, e são determinantes importantes do débito cardíaco. As próprias pré-carga e pós-carga são determinadas pelo débito cardíaco e por certas características vasculares. A pré-carga e a pós-carga são denominadas fatores de acoplamento porque constituem um acoplamento funcional entre o coração e os vasos sanguíneos. Para entender a regulação do débito cardíaco, é preciso considerar a natureza do acoplamento entre o coração e o sistema vascular.

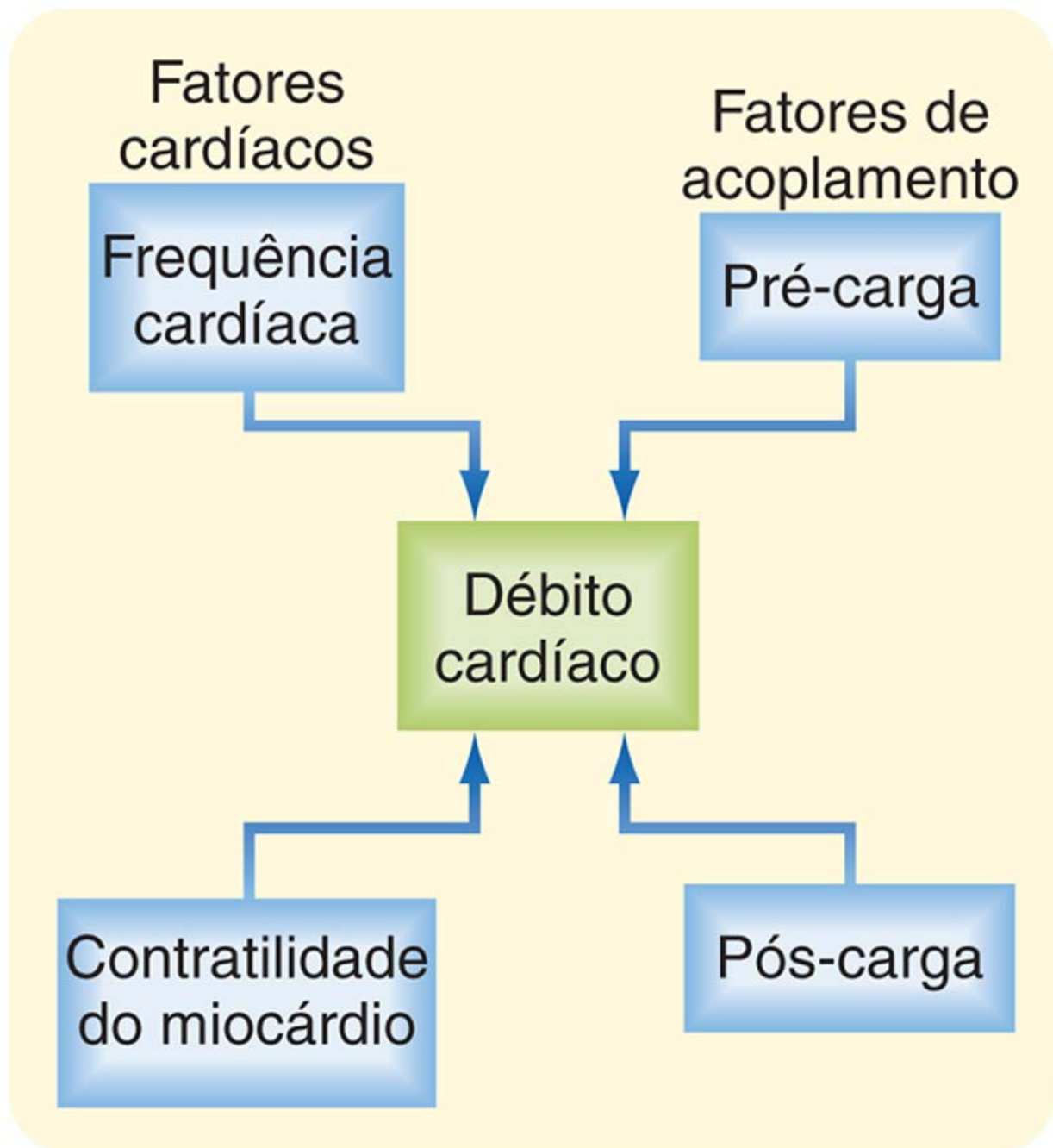


FIG. 19.1 Os quatro fatores que determinam o débito cardíaco.

Neste capítulo, dois tipos de curvas gráficas são utilizados para analisar as interações entre os componentes cardíaco e vascular do sistema circulatório. A primeira curva, a curva da função cardíaca, é uma expressão da bem conhecida relação de Frank-Starling e ilustra a dependência do débito cardíaco da pré-carga (i. e., pressão venosa central ou pressão atrial direita). A curva da função cardíaca é uma característica do próprio coração e normalmente é estudada em corações completamente isolados do restante da circulação. Essa curva, que já foi discutida em detalhes no [Capítulo 16](#), é tratada mais adiante neste capítulo em conjunto com a outra curva característica, a curva da função vascular, para analisar as interações entre o coração e os vasos. A curva da função vascular define a dependência da pressão venosa central do débito cardíaco. Essa relação depende somente de várias características do sistema vascular, como a resistência vascular periférica, as complacências arterial e venosa, e o volume sanguíneo. A curva da função vascular é completamente independente das características do coração. Devido a essa independência, ela pode ser induzida experimentalmente, mesmo que o coração seja substituído por uma bomba mecânica.

Curva da Função Vascular

A curva da função vascular define as alterações na pressão venosa central (P_v) que são causadas por variações no débito cardíaco. Nessa curva, a P_v é a variável dependente (ou resposta) e o débito cardíaco é a variável independente (ou estímulo). Essas variáveis são opostas àquelas da curva da função cardíaca, na qual a P_v (ou pré-carga) é a variável independente e o débito cardíaco é a variável dependente.

O modelo simplificado da circulação mostrado na [Figura 19.2](#) ajuda a explicar como o débito cardíaco determina o nível da P_v . Nesse modelo, todos os componentes essenciais do sistema cardiovascular foram agrupados em quatro elementos básicos. Os lados direito e esquerdo do coração, bem como o leito vascular pulmonar, constituem uma bomba oxigenadora muito parecida com a máquina cardiopulmonar utilizada para perfundir o corpo durante uma cirurgia cardíaca aberta. A microcirculação de alta resistência é designada como resistência periférica. Por fim, a complacência do sistema é dividida em complacência arterial (C_a) e complacência venosa (C_v). Conforme definida no [Capítulo 17](#), a complacência (C) de um vaso sanguíneo é a variação de volume (ΔV) que é acomodada nesse vaso por variação da pressão transmural (ΔP), isto é,

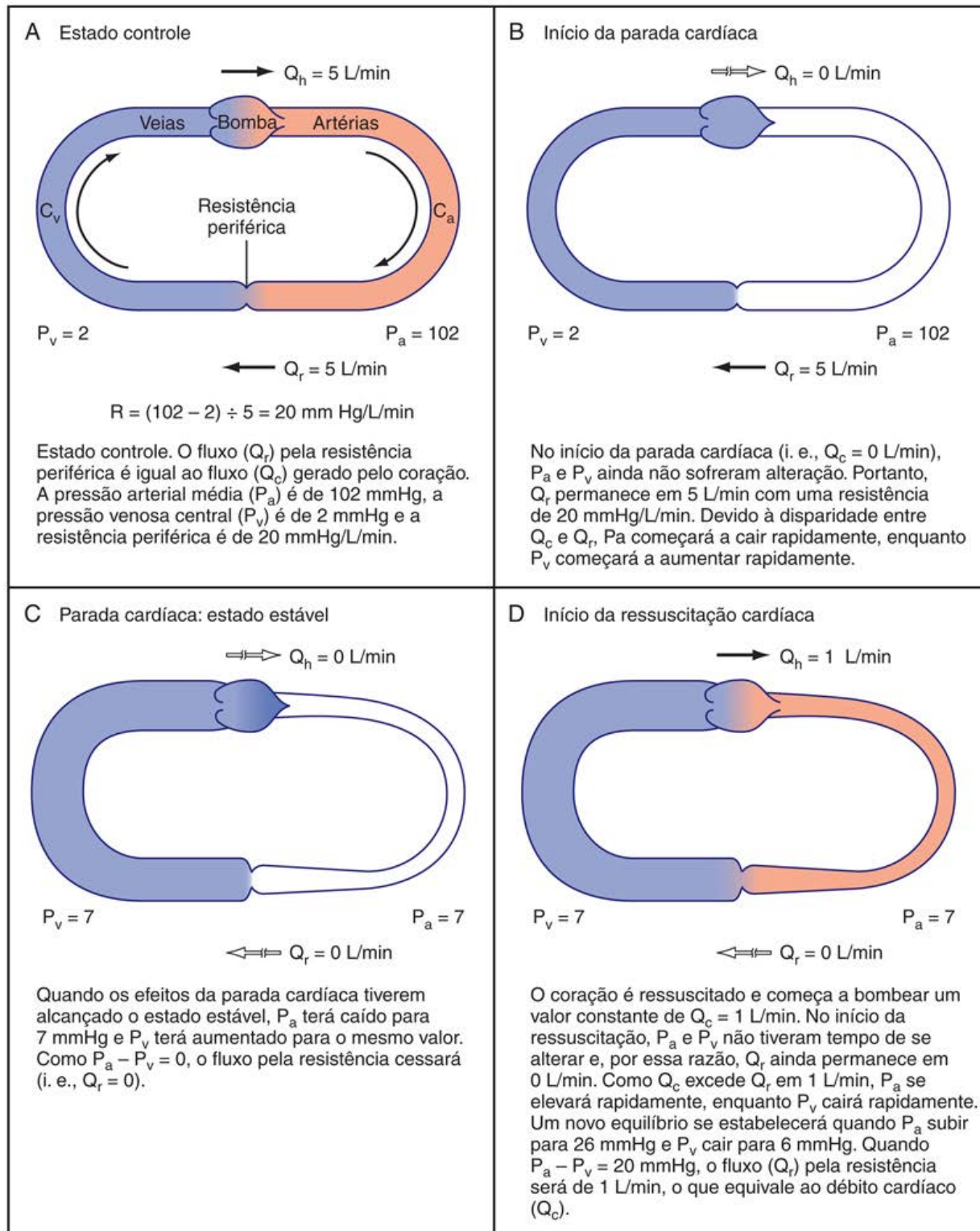


FIG. 19.2 A a D, Modelo simplificado do sistema cardiovascular, composto por uma bomba, complacência arterial (C_a), resistência periférica e complacência venosa (C_v).

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Equação 19.1

A complacência venosa é aproximadamente 20 vezes maior do que a complacência arterial. No exemplo da [Figura 19.2](#), a relação entre C_v e C_a é definida como 19:1 para simplificar os cálculos.*

Para mostrar como uma alteração no débito cardíaco causa uma alteração inversa na P_v , o modelo hipotético apresenta determinadas características que simulam aquelas da média dos adultos ([Fig. 19.2A](#)). O fluxo gerado pelo coração (i. e., o débito cardíaco [Q_c]) é de 5 L/min; a pressão arterial média (P_a) é de 102 mmHg; e a P_v é de 2 mm Hg. A resistência periférica (R) é a relação entre a diferença da pressão arteriovenosa ($P_a - P_v$) e o fluxo (Q_r) nos vasos de resistência; essa relação é igual a 20 mmHg/L/min.

Uma diferença de pressão arteriovenosa de 100 mmHg é suficiente para forçar uma taxa de fluxo (Q_r) de 5 L/min através de uma resistência periférica de 20 mmHg/L/min ([Fig. 19.2A](#)). Em condições de equilíbrio, essa taxa de fluxo (Q_r) é precisamente igual à taxa de fluxo (Q_c) bombeada pelo coração. Entre um batimento cardíaco e outro, o volume de sangue nas artérias (V_a) e o volume de sangue nas veias (V_v) permanecem constantes porque o volume de sangue transferido das veias para as artérias pelo coração é igual ao volume de sangue que flui das artérias para as veias através dos vasos de resistência.

Efeitos da Parada Cardíaca sobre as Pressões Arterial e Venosa

A [Figura 19.2B](#) descreve a circulação bem no início de um episódio de parada cardíaca, ou seja, $Q_c = 0$. No instante imediatamente após a parada do coração, o volume de sangue nas artérias (V_a) e nas veias (V_v) não tem tempo de sofrer variações significativas. Como a pressão arterial e a pressão venosa dependem de V_a e V_v , respectivamente, essas pressões são idênticas às respectivas pressões ilustradas na [Figura 19.2A](#) (i. e., $P_a = 102$ e $P_v = 2$). Esse gradiente de pressão arteriovenosa de 100 mmHg força uma taxa de fluxo (Q_r) de 5 L/min contra a resistência periférica de 20 mmHg/L/min. Portanto, embora o débito cardíaco (Q_c) nesse ponto seja igual a 0 L/min, a taxa de fluxo através da microcirculação (Q_r) é de 5 L/min porque a energia potencial armazenada nas artérias pela ação de bombeamento anterior do coração permite que o sangue seja transferido das artérias para as veias. Essa transferência ocorre inicialmente dentro da taxa de controle (estado estável), embora o coração não consiga mais transferir sangue das veias para as artérias.

À medida que a parada cardíaca persiste, o fluxo sanguíneo pelos vasos de resistência leva a uma redução progressiva do volume de sangue nas artérias e o volume de sangue nas veias aumenta progressivamente à mesma razão absoluta. Como as artérias e as veias são estruturas elásticas, a pressão arterial cai gradativamente e a pressão venosa sobe gradualmente. Esse processo continua até que as pressões arterial e venosa se igualem ([Fig. 19.2C](#)). Depois que essa condição é alcançada, a taxa de fluxo (Q_r) das artérias para as veias através dos vasos de resistência é igual a 0 L/min, assim como a Q_c .

Quando os efeitos da parada cardíaca alcançam esse estado de equilíbrio ([Fig. 19.2C](#)), a pressão alcançada nas artérias e nas veias depende da complacência relativa desses vasos. Se a complacência arterial (C_a) e a complacência venosa (C_v) forem iguais, o declínio da P_a é igual à elevação da P_v porque a redução do volume arterial seria igual ao aumento do volume venoso (de acordo com o princípio da conservação de massa). Tanto a P_a quanto a P_v alcançariam a média de seus valores combinados apresentados na [Figura 19.2A](#), ou seja, $P_a = P_v = (102 + 2)/2 = 52$ mmHg. Entretanto, a C_a e a C_v em uma pessoa viva não são iguais. As veias são muito mais complacentes do que as artérias; a taxa de complacência (C_v/C_a) é de aproximadamente 19, a proporção assumida para o modelo da [Figura 19.2](#). Quando os efeitos da parada cardíaca alcançam o equilíbrio em uma pessoa intacta, a pressão nas artérias e nas veias é muito mais baixa do que o valor médio de 52 mmHg que ocorre quando C_a e C_v são iguais. Consequentemente, a transferência de sangue das artérias para as veias em equilíbrio induz uma queda da pressão arterial 19 vezes maior do que a elevação concomitante da pressão venosa. Como mostra a [Figura 19.2C](#), a P_v aumentaria em 5 mmHg (para 7 mmHg), enquanto a P_a cairia 95 (i. e., 19×5) mmHg (para 7 mmHg). Essa pressão de equilíbrio, que prevalece na ausência de fluxo, é conhecida como pressão circulatória média ou pressão estática. A pressão do sistema estático reflete o volume total de sangue no sistema e a complacência geral do sistema.

O exemplo da parada cardíaca auxilia no entendimento da curva da função vascular. Agora é possível começar a montar uma curva da função vascular ([Fig. 19.3](#)). A variável independente (plotada no eixo x) é o débito cardíaco e a variável dependente (plotada no eixo y) é a P_v . Dois pontos importantes dessa curva podem ser extraídos do exemplo da [Figura 19.2](#). Um ponto (A na [Fig. 19.3](#)) representa o estado controle; ou seja, quando o débito cardíaco é de 5 L/min, a P_v é de 2 mmHg. Quando o coração para (débito cardíaco = 0), a P_v passa a ser de 7 mmHg no equilíbrio ([Fig. 19.2C](#)); essa pressão é a pressão circulatória média.

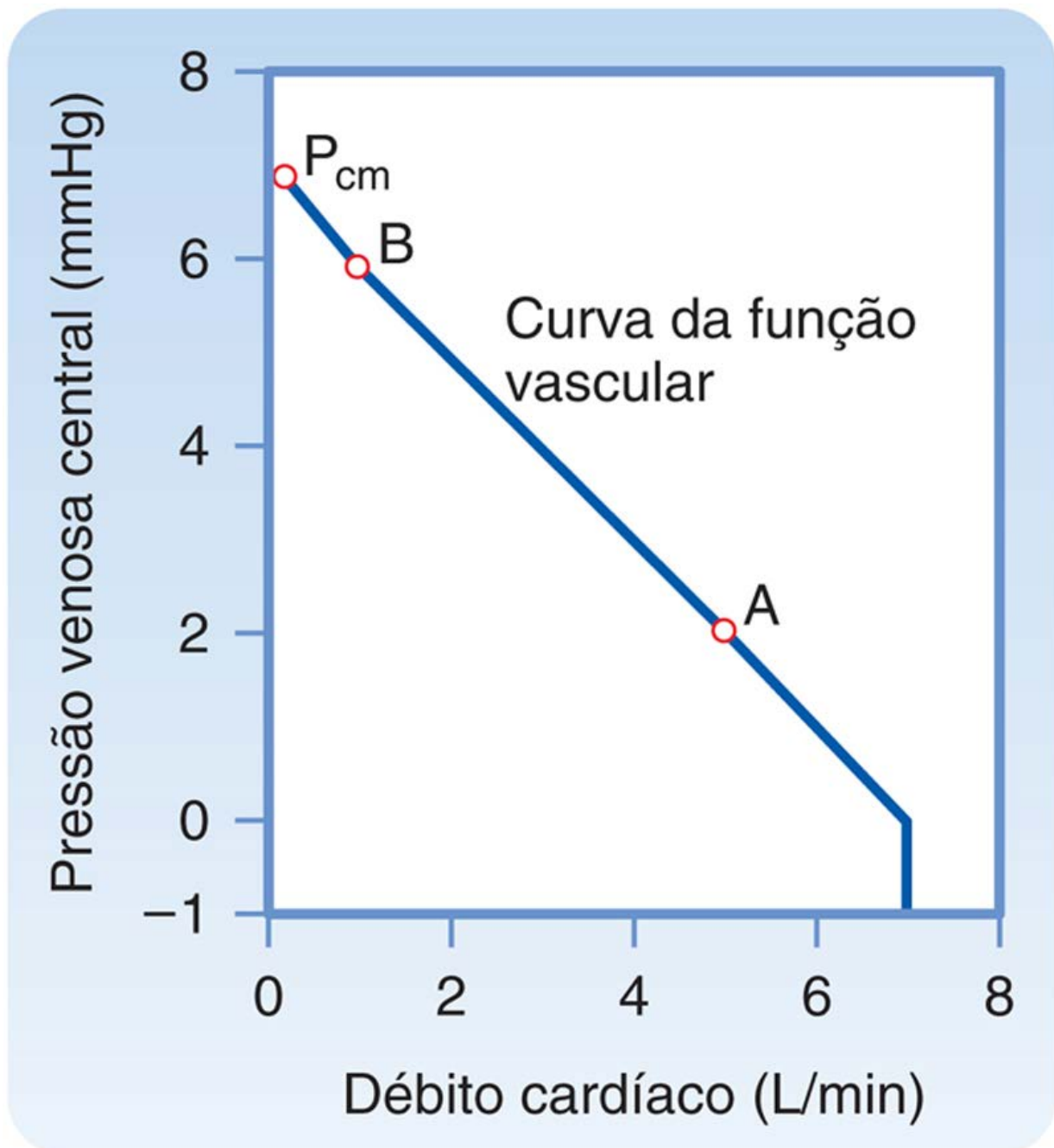


FIG. 19.3 Alterações na Pressão Venosa Central Produzidas por Variações no Débito Cardíaco. A pressão circulatória média (ou estática) (P_{cm}) é a pressão de equilíbrio do sistema cardiovascular quando o débito cardíaco é 0. Os pontos B e A representam os valores da pressão venosa com débitos cardíacos de 1 e 5 L/min, respectivamente.

A relação inversa entre a P_v e o débito cardíaco simplesmente significa que, quando o débito cardíaco cai abruptamente, a taxa com que o sangue flui das artérias para as veias através dos capilares é temporariamente maior do que a taxa com que o coração bombeia sangue das veias de volta para as artérias. Durante esse período transitório, um volume efetivo de sangue é transferido das artérias para as veias; assim, a P_a cai e a P_v aumenta.

Agora, suponha que o débito cardíaco aumente subitamente. Esse exemplo ilustra como se pode derivar um terceiro ponto (B na Fig. 19.3) da curva da função vascular. Considere que o coração parado subitamente seja reiniciado e imediatamente comece a bombear sangue das veias para as artérias a uma taxa de 1 L/min (Fig. 19.2D). Logo que o coração começa a bater, o gradiente de pressão arteriovenosa é 0 e não há transferência de sangue das artérias para as veias através dos capilares. Assim, quando os batimentos regularizam-se, o sangue é depletado das veias com intensidade de 1 L/min, e o volume sanguíneo arterial é repostado a partir do volume sanguíneo venoso na mesma intensidade absoluta. Desse modo, a P_v começa a cair e a P_a começa a aumentar. Devido à diferença entre as complacências arterial e venosa, a P_a eleva-se com intensidade 19 vezes maior do que a intensidade com que a P_v cai. O consequente gradiente de pressão arteriovenosa permite que o sangue flua através dos vasos de resistência. Se o coração mantiver um débito constante de 1 L/min, a P_a continua a aumentar, enquanto a P_v continua a diminuir até que o gradiente de pressão passe a ser de 20 mmHg. Esse gradiente força um fluxo de 1 L/min pela resistência periférica de 20 mmHg/L/min. Esse gradiente é alcançado com o aumento de 19 mmHg (para 26 mmHg) da P_a e uma queda de 1 mmHg (para 6 mmHg) da P_v . Esse valor de equilíbrio da

P_v (6 mmHg) para um débito cardíaco de 1 L/min também aparece na curva da função vascular da [Figura 19.3](#) (ponto B). A redução de 1 mmHg da P_v reflete uma transferência sanguínea efetiva do lado venoso para o lado arterial do circuito.

A redução da P_v que pode ser provocada por um aumento súbito do débito cardíaco é limitada. Em alguns valores máximos críticos do débito cardíaco, uma quantidade suficiente de fluido é transferida do lado venoso para o lado arterial do circuito para que a P_v caia abaixo da pressão ambiente. Em um sistema de vasos muito distensíveis, como o sistema venoso, a maior pressão externa provoca o colapso dos vasos (veja o [Cap. 17](#)). Esse colapso venoso impede o retorno venoso para o coração. Desse modo, ele limita o valor máximo do débito cardíaco a 7 L/min nesse exemplo ([Fig. 19.3](#)) independentemente da capacidade de bombeamento.

Fatores que Influenciam a Curva da Função Vascular

Dependência da Pressão Venosa do Débito Cardíaco

Observações experimentais e clínicas mostram que variações do débito cardíaco provocam na P_a e na P_v as alterações previstas pelo modelo simplificado apresentado na [Figura 19.2](#).

Volume Sanguíneo

A curva da função vascular é afetada pelas variações no volume sanguíneo total. Durante a parada circulatória (débito cardíaco zero), a pressão circulatória média depende apenas da complacência vascular total e do volume sanguíneo. Para uma determinada complacência vascular, a pressão circulatória média aumenta quando o volume sanguíneo é expandido (hipervolemia) e diminui quando o volume sanguíneo é reduzido (hipovolemia). Essa relação é ilustrada pela interseção com o eixo y, mostrada na [Figura 19.4](#), na qual a pressão circulatória média é de 5 mmHg após uma hemorragia e de 9 mmHg após uma transfusão em comparação com o valor de 7 mmHg do volume sanguíneo normal (normovolemia ou euvolemia).

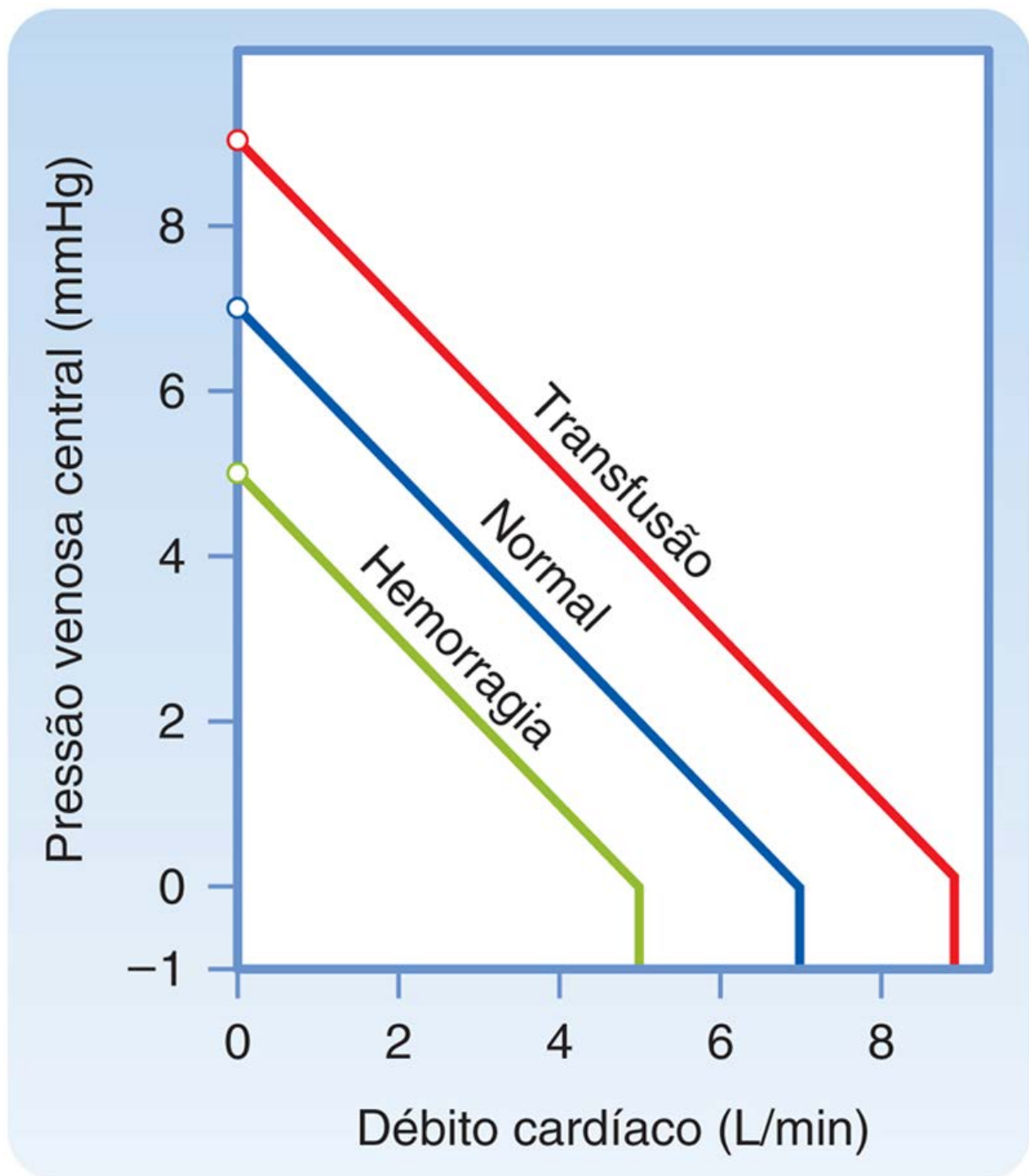


FIG. 19.4 Efeitos do volume sanguíneo aumentado (curva de transfusão) e do volume sanguíneo reduzido (curva de hemorragia) sobre a curva da função vascular. Alterações semelhantes na curva da função vascular podem ser produzidas por aumentos e reduções, respectivamente, do tônus venomotor.

Tônus Venomotor

Os efeitos das variações no tônus venomotor sobre a curva da função vascular assemelham-se muito às variações do volume sanguíneo. Na [Figura 19.4](#), por exemplo, a curva de transfusão poderia representar também o tônus venomotor aumentado, enquanto a curva da hemorragia poderia representar o tônus reduzido.



Na clínica

O débito cardíaco pode diminuir de forma abrupta quando a principal artéria coronária é subitamente ocluída. A insuficiência cardíaca aguda resultante de infarto do miocárdio (morte do tecido miocárdico) normalmente ocorre acompanhada de uma queda da pressão arterial e aumento da P_v . Na [Figura 19.4](#), é aparente também que o débito cardíaco quando $P_v = 0$ varia em função direta do volume sanguíneo. Portanto, o valor máximo do débito cardíaco torna-se progressivamente mais limitado à medida que o volume sanguíneo total diminui. Entretanto, a P_v em que as veias colapsam (ilustrado pela abrupta variação da inclinação da curva da função vascular) não sofre alterações

significativas decorrentes das variações do volume sanguíneo. Essa pressão depende apenas da pressão ambiente em torno das veias. A pressão ambiente é a pressão pleural do tórax (veja o [Cap. 21](#)).

Durante a parada circulatória, para um determinado volume sanguíneo, a pressão do sistema vascular sobe à medida que a tensão dos músculos lisos no interior das paredes vasculares aumenta (essas variações contráteis nos músculos lisos arteriolares e venosos estão sob controles nervoso e humoral). A fração do volume sanguíneo localizada nas arteríolas é muito pequena, enquanto o volume contido nas veias equivale a uma grande percentagem do volume sanguíneo total (veja a [Tabela 15.1](#) [Tabela 15.1](#)). Portanto, alterações na resistência periférica (tônus arteriolar) não tem nenhum efeito significativo sobre a pressão circulatória média, mas as variações do tônus venoso podem alterá-la de forma considerável. Desse modo, a pressão circulatória média aumenta com o tônus venomotor elevado e cai com o tônus venomotor reduzido.

Em experimentos, a pressão circulatória média atingida aproximadamente 1 minuto após uma parada circulatória abrupta costuma ser substancialmente superior a 7 mmHg, mesmo quando o volume sanguíneo é normal. A elevação a esse nível de pressão é atribuída à venoconstrição generalizada causada por isquemia cerebral, ativação dos quimiorreceptores e excitação reduzida dos barorreceptores. Se a ressuscitação falhar, a resposta desse reflexo diminui quando a atividade nervosa central cessa, e a pressão circulatória média normalmente cai a um valor próximo de 7 mmHg.

Reservatórios de Sangue

A venoconstrição é consideravelmente maior em determinadas regiões do corpo do que em outras. De fato, os leitos vasculares que sofrem venoconstrição significativa constituem os reservatórios de sangue. Nos seres humanos, o leito vascular da pele é um dos maiores reservatórios de sangue. A perda de sangue provoca profunda venoconstrição subcutânea, resultando na aparência caracteristicamente pálida da pele em resposta à hemorragia. O desvio do sangue que o afasta da pele libera várias centenas de mililitros de sangue que podem perfundir regiões mais vitais do corpo. Os leitos vasculares do fígado, dos pulmões e do baço também são importantes reservatórios de sangue. Em humanos, no entanto, as variações de volume do baço são consideravelmente menos extensas (veja também as seções “Exercício” e “Hemorragia”).

Resistência Periférica

As variações da curva da função vascular induzidas por alterações do tônus arteriolar são descritas na [Figura 19.5](#). A quantidade de sangue presente nas arteríolas é pequena; esses vasos contêm apenas cerca de 3% do volume sanguíneo total (veja o [Cap. 15](#)). As variações no estado contrátil das arteríolas não causam alterações significativas na pressão circulatória média. Consequentemente, as curvas da função vascular que representam as diferentes resistências periféricas convergem para um ponto comum no eixo y ([Fig. 19.5](#)).

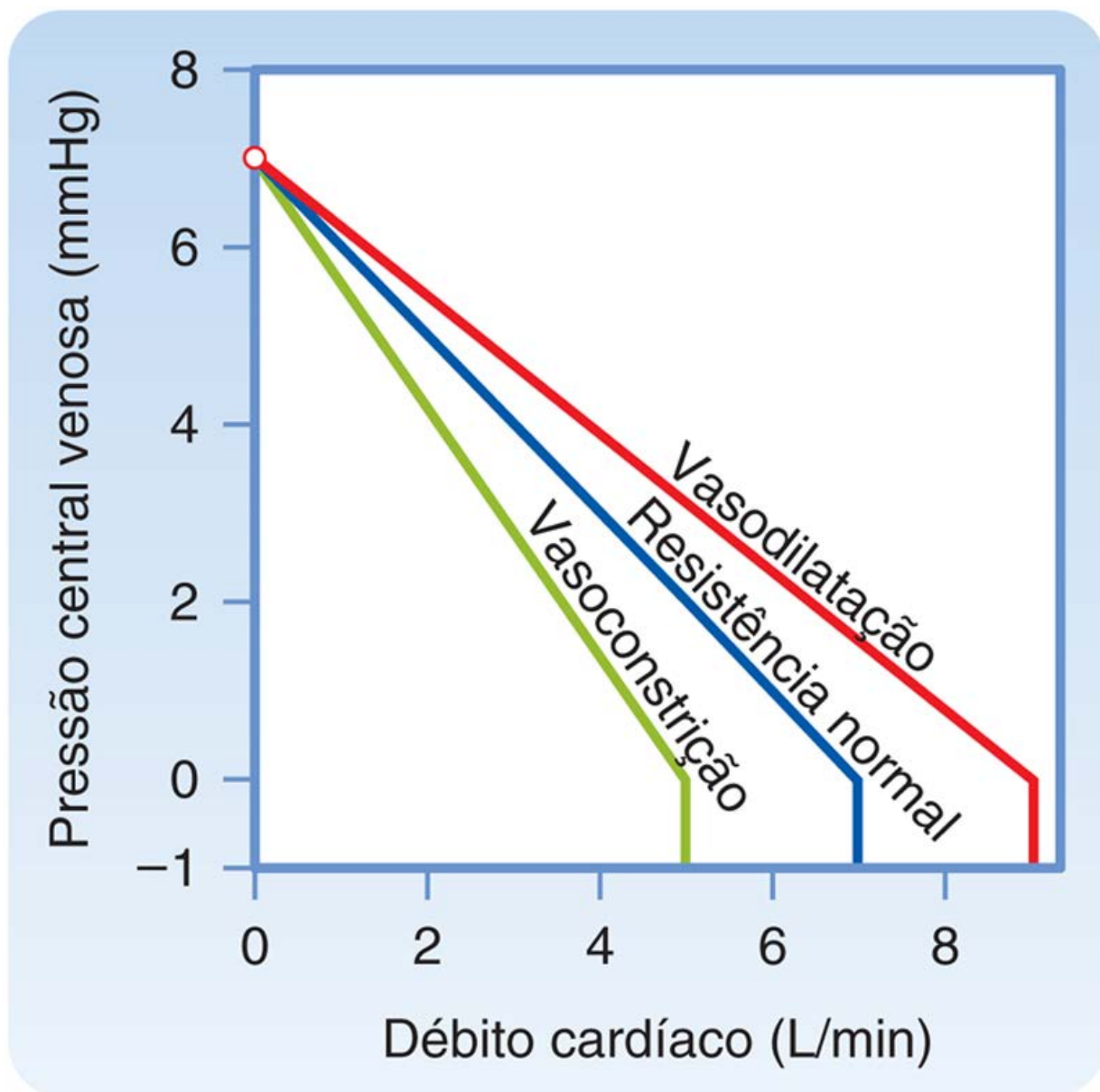


FIG. 19.5 Efeitos da dilatação e da constrição arteriais sobre a curva da função vascular.

A P_v varia inversamente à resistência periférica total (RPT) quando todos os outros fatores permanecem constantes. Do ponto de vista fisiológico, a relação entre a P_v e a RPT pode ser explicada da seguinte maneira: se o débito cardíaco é mantido constante, um aumento súbito da RPT provoca retenção de um maior volume de sangue no sistema arterial. O volume sanguíneo no sistema arterial continua a aumentar até que a P_a aumente o suficiente para forçar um fluxo de sangue igual ao débito cardíaco pelos vasos de resistência. Se o volume sanguíneo permanecer inalterado, esse aumento do volume sanguíneo arterial é acompanhado por uma redução equivalente no volume sanguíneo venoso. Portanto, o aumento da RPT reduz proporcionalmente a P_v . Essa relação entre a RPT e a P_v , juntamente com a incapacidade da resistência periférica de afetar a pressão circulatória média, explica a rotação em sentido horário das curvas da função vascular em resposta ao aumento da constrição arteriolar (Fig. 19.5). De modo semelhante, a dilatação arteriolar produz uma rotação em sentido anti-horário a partir da mesma intersecção com o eixo vertical. É possível atingir um maior nível máximo de débito cardíaco quando as arteríolas estão dilatadas do que quando elas estão contraídas (Fig. 19.5).

Inter-Relações entre o Débito Cardíaco e o Retorno Venoso

O débito cardíaco e o retorno venoso estão intimamente ligados. Exceto por pequenas disparidades transitórias, o coração não consegue bombear mais sangue do que lhe é fornecido através do sistema venoso. Da mesma forma, como o sistema circulatório é um circuito fechado, o retorno venoso para o coração deve ser igual ao débito cardíaco em qualquer intervalo de tempo considerável. O fluxo em torno de todo o circuito fechado depende da capacidade de bombeamento, das características do circuito e do volume total de fluido do sistema.

Portanto, débito cardíaco e retorno venoso são simplesmente dois termos para designar o fluxo por esse circuito fechado. O débito cardíaco é o volume de sangue bombeado pelo coração por unidade de tempo. Em equilíbrio, esses dois volumes são iguais. Na seção seguinte, são discutidas algumas técnicas de análise de circuito para explicar o controle de fluxo ao redor do circuito.

Relação entre a Curva da Função Cardíaca e a Curva da Função Vascular

Acoplamento entre o Coração e os Vasos

De acordo com a lei de Frank-Starling do coração, o débito cardíaco depende intensamente da pressão no átrio direito (ou pressão venosa central). Além disso, a pressão atrial direita é aproximadamente igual à pressão diastólica final do ventrículo direito porque a válvula tricúspide normal age como uma junção de baixa resistência entre o átrio e o ventrículo direitos. Os gráficos do débito cardíaco como função da P_v são denominados curvas da função cardíaca; as influências regulatórias extrínsecas podem ser expressas como deslocamentos dessas curvas.

Uma curva da função cardíaca típica é plotada nas mesmas coordenadas que aquelas utilizadas para uma curva da função vascular normal, mostrada na [Figura 19.6](#). A curva da função cardíaca é plotada de acordo com a convenção usual; ou seja, a variável independente (P_v) é plotada no eixo x e a variável dependente (débito cardíaco) é plotada no eixo y. De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, a curva da função cardíaca revela que, elevando-se a P_v , o débito cardíaco aumenta.

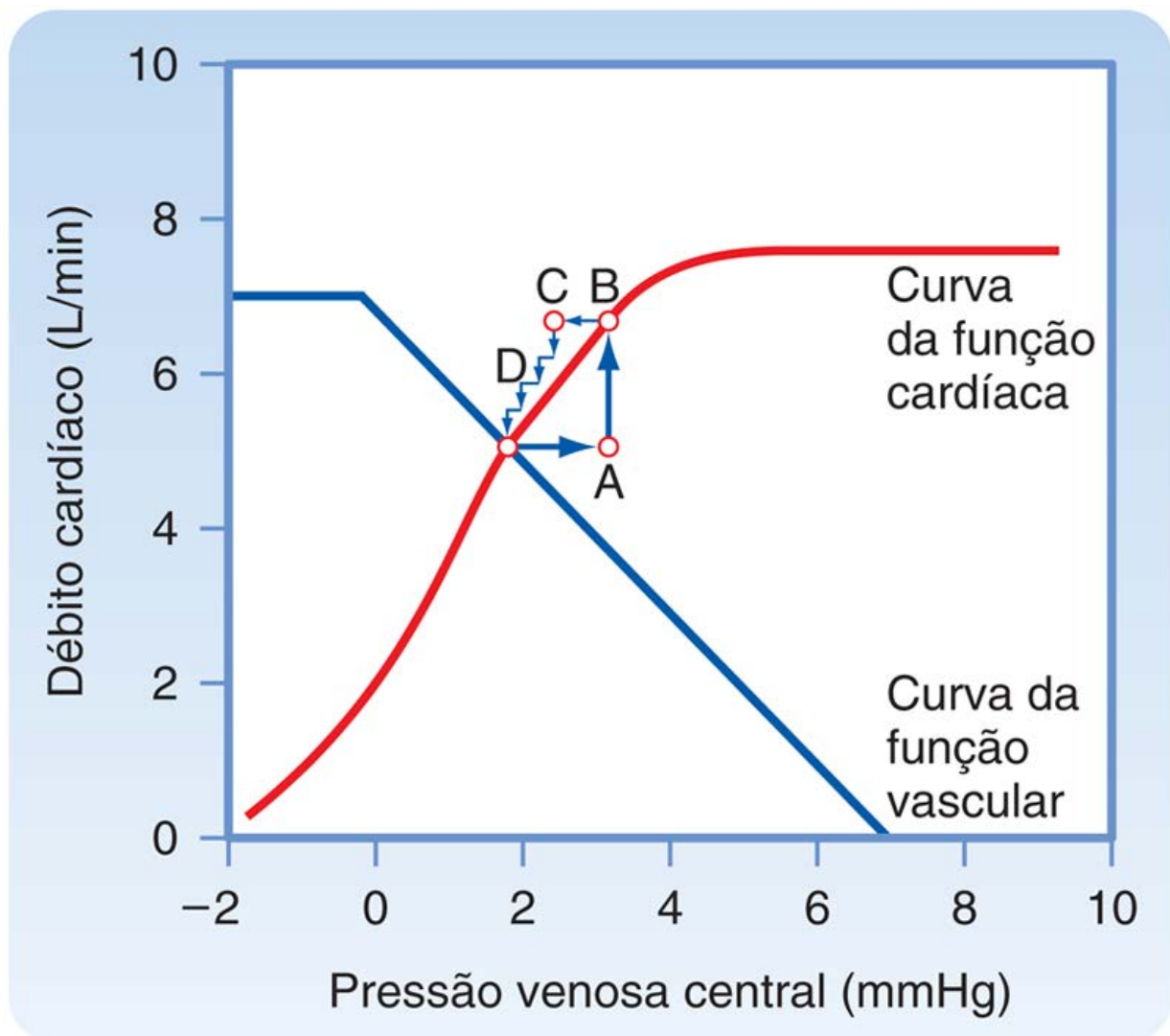


FIG. 19.6 Curvas Típicas das Funções Vascular e Cardíaca Plotadas nos Mesmos Eixos de Coordenadas. Para plotar ambas as curvas no mesmo gráfico, os eixos x e y das curvas da função vascular tiveram que ser trocados; compare a distribuição dos eixos com aquela das [Figuras 19.3](#). As coordenadas do ponto de equilíbrio, na interseção das curvas das funções cardíaca e vascular, representam os valores estáveis do débito cardíaco e da pressão venosa central nos quais o sistema tende a operar. Qualquer perturbação (p. ex., um aumento súbito da pressão venosa para o ponto A) institui uma sequência de alterações no débito cardíaco e na pressão venosa que restauram essas variáveis aos seus valores de equilíbrio.

Por outro lado, a curva da função vascular caracteriza uma relação inversa entre o débito cardíaco e a P_v ; ou seja, o aumento do débito cardíaco diminui a P_v . A P_v é a variável dependente (ou resposta) e o débito cardíaco é a variável independente (ou estímulo) para a curva da função vascular. Assim, para plotar uma curva da função vascular da maneira convencional, a P_v deve ser marcada no eixo y, e o débito cardíaco, no eixo x.

Plotar as curvas das funções cardíaca e vascular no mesmo conjunto de eixos requer uma modificação da convenção de plotagem para uma dessas curvas. Neste capítulo, a convenção para a curva da função vascular é infringida arbitrariamente. Note que a curva da função vascular ilustrada na [Figura 19.6](#) tem por objetivo refletir a maneira como a P_v (marcada no eixo x) varia em resposta a uma alteração do débito cardíaco (marcado no eixo y).

Quando o sistema cardiovascular é representado por um determinado par de curvas das funções cardíaca e vascular, a interseção dessas duas curvas define o ponto de equilíbrio desse sistema. As coordenadas desse ponto de equilíbrio representam os valores do débito cardíaco e da P_v nos quais o sistema tende a operar. São possíveis somente desvios transitórios desses valores de débito cardíaco, desde que as curvas das funções cardíaca e vascular em questão caracterizem precisamente o sistema.

A tendência a operar em torno desse ponto de equilíbrio pode ser mais bem ilustrada pela resposta a uma alteração súbita. Considere as modificações causadas pela elevação abrupta da P_v do ponto de equilíbrio para o ponto A, como mostra a [Figura 19.6](#). Essa variação da P_v pode ser causada pela rápida injeção, durante a diástole ventricular, de um determinado volume de sangue nos vasos venosos do circuito e a simultânea retirada de igual volume dos vasos arteriais do circuito. Portanto, embora a P_v suba, o volume sanguíneo total permanece constante.

Conforme definido pela curva da função cardíaca, essa P_v elevada aumentaria o débito cardíaco (do ponto A para o ponto B, como mostra a [Fig. 19.6](#)) durante a sístole ventricular seguinte. O aumento do débito cardíaco, então, provocaria a transferência de uma quantidade efetiva de sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito, com uma consequente redução da P_v . Em um batimento cardíaco, a redução da P_v seria pequena (do ponto B para o ponto C), visto que o coração transferiria apenas uma fração do volume sanguíneo venoso para as artérias. Em consequência dessa redução da P_v , o débito cardíaco durante o batimento seguinte diminui (do ponto C para o ponto D) na quantidade ditada pela curva da função cardíaca. Como o ponto C ainda está acima do ponto de interseção, o coração bombeia o sangue das veias para as artérias com intensidade maior do que aquela com que o sangue flui pela resistência periférica das artérias para as veias. Desse modo, a P_v continua a cair. Esse processo continua em ritmo gradativamente menor até que o ponto de interseção seja alcançado. Somente uma combinação específica de débito cardíaco com pressão venosa – o ponto de equilíbrio, indicado pelas coordenadas do ponto em que as curvas se interceptam – satisfaz simultaneamente aos requisitos das curvas das funções cardíaca e vascular. No ponto de equilíbrio, o débito cardíaco é igual ao retorno venoso, e o sistema é estável.

Contratilidade do Miocárdio

As combinações das curvas das funções cardíaca e vascular também ajudam a explicar os efeitos das alterações na contratilidade vascular sobre o débito cardíaco e a P_v . Na [Figura 19.7](#), a curva inferior da função cardíaca representa a condição controle, enquanto a curva superior reflete a influência da contratilidade do miocárdio aumentada. Esse par de curvas é análogo às curvas da função ventricular mostradas na [Figura 18.12](#). A maior contratilidade ventricular representada pela curva superior da [Figura 19.7](#) pode ser produzida pela estimulação elétrica dos nervos simpáticos cardíacos. Quando os efeitos dessa estimulação neural são restritos ao coração, a curva da função vascular não é afetada. Consequentemente, é necessária somente uma curva da função vascular para essa intervenção hipotética ([Fig. 19.7](#)).

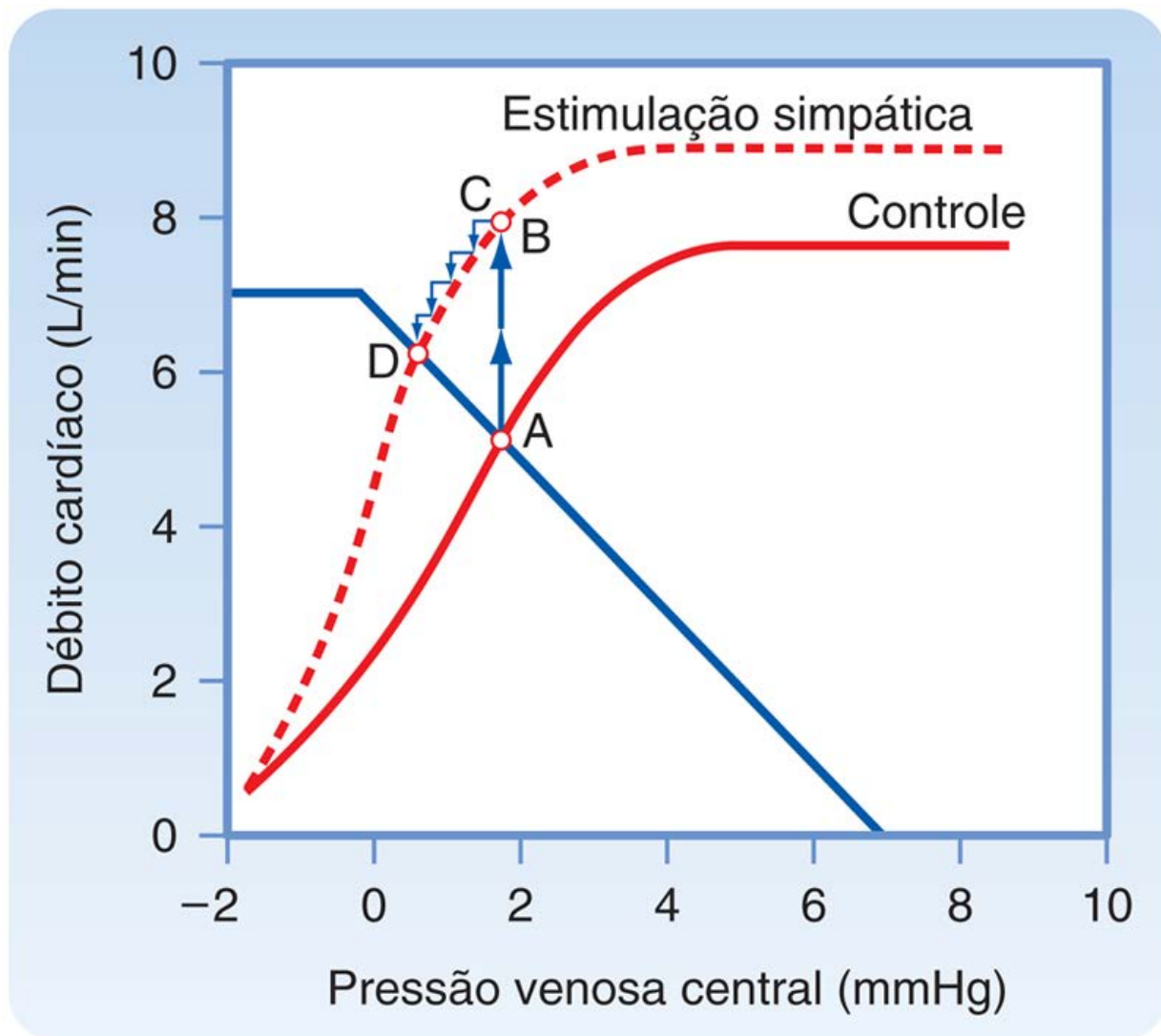


FIG. 19.7 Um aumento da contratilidade do miocárdio, como o causado pela estimulação dos nervos simpáticos cardíacos, provoca o deslocamento dos valores de equilíbrio do débito cardíaco e da pressão venosa central (P_v) da interseção (ponto A) das curvas de função de controle vascular e cardíaco (curva contínua) para a interseção (ponto D) da mesma curva da função vascular com a curva da função cardíaca (curva tracejada) que representa a resposta à estimulação simpática.

Durante o condição controle do modelo, os valores de equilíbrio do débito cardíaco e da P_v são designados pelo ponto A da Figura 19.7. A estimulação do nervo simpático cardíaco eleva abruptamente o débito cardíaco para o ponto B devido ao aumento da contratilidade do miocárdio. Entretanto, esse alto débito cardíaco provoca o aumento da transferência efetiva de sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito e, em consequência, a P_v começa a cair (para o ponto C). A redução da P_v resulta em um pequeno decréscimo do débito cardíaco. Entretanto, o débito cardíaco ainda permanece suficientemente elevado para efetuar a transferência efetiva do sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito. Desse modo, tanto a P_v quanto o débito cardíaco continuam a cair gradativamente até que um novo ponto de equilíbrio (ponto D) seja alcançado. Esse ponto de equilíbrio está localizado na interseção da curva da função vascular e da nova curva da função cardíaca. Na Figura 19.7, o ponto D está localizado acima e à esquerda do ponto de equilíbrio controle (ponto A) e indica que a estimulação simpática pode provocar um maior débito cardíaco, apesar do nível mais baixo da P_v .

A resposta biológica ao aumento da contratilidade do miocárdio é simulada pela variação hipotética prevista pelo modelo apresentado neste capítulo. Conforme mostrado na Figura 19.8, os nervos simpáticos que inervam o coração são estimulados durante o tempo indicado pela seta de cabeça dupla. Durante a estimulação neural, o débito cardíaco (fluxo aórtico) aumenta rapidamente até um valor máximo e, então, cai de forma gradativa a um valor de estado estável significativamente maior que o nível controle. O aumento do fluxo aórtico é acompanhado pela redução da pressão nos átrios direito e esquerdo.

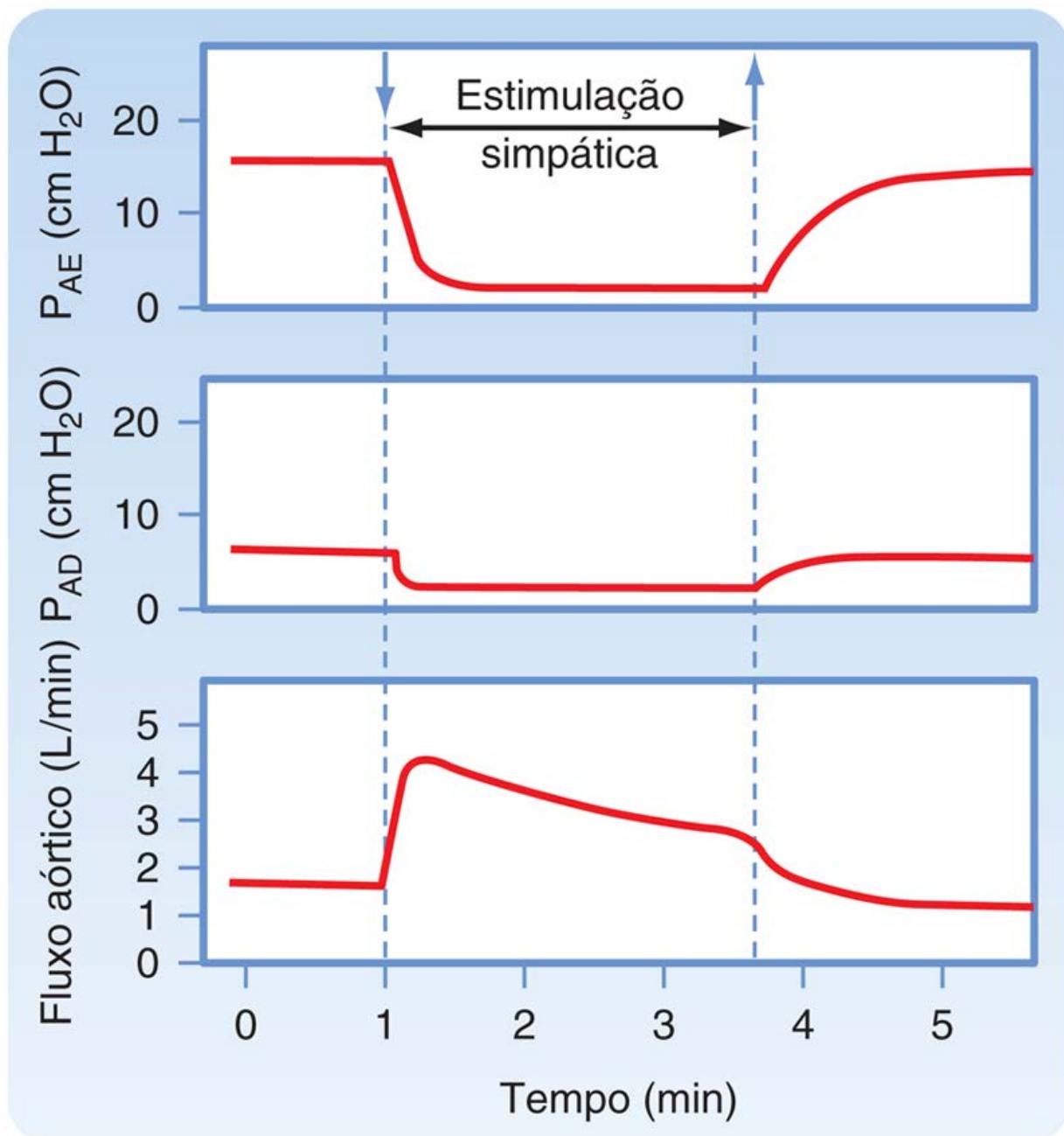


FIG. 19.8 Durante a estimulação elétrica das fibras nervosas simpáticas cardíacas, o fluxo sanguíneo aórtico (débito cardíaco) aumentou, enquanto a pressão nos átrios esquerdo (P_{AE}) e direito (P_{AD}) diminuiu. Esses dados são condizentes com as conclusões derivadas da [Figura 19.7](#), na qual se observa que os valores de equilíbrio entre o débito cardíaco e a pressão venosa mudam do ponto A para o ponto D (i. e., o débito cardíaco aumentou, mas a pressão venosa central diminuiu) durante a estimulação dos nervos simpáticos cardíacos. (Redesenhado de Sarnoff SJ, et al. *Circ Res.* 1960;8:1108.)

Volume Sanguíneo

As variações do volume sanguíneo não afetam diretamente a contratilidade do miocárdio, mas influenciam a curva da função vascular da maneira mostrada na [Figura 19.4](#). Portanto, para compreender como as variações do volume sanguíneo afetam o débito cardíaco e a P_v , a curva da função cardíaca apropriada é plotada ao longo das curvas da função vascular que representam os estados controle e experimental ([Fig. 19.9](#)). Quando o volume sanguíneo é aumentado por uma transfusão de sangue, o ponto de equilíbrio (ponto B da [Fig. 19.9](#)), que denota os valores do débito cardíaco e da P_v após a transfusão, localiza-se acima e à direita do ponto de equilíbrio controle (ponto A). Portanto, a transfusão aumenta tanto o débito cardíaco quanto a P_v . A hemorragia produz efeito oposto. Automaticamente, a variação da pressão de enchimento ventricular (P_v) provocada por uma determinada alteração do volume sanguíneo altera o débito cardíaco ao afetar a sensibilidade das proteínas contráteis à concentração prevalente de Ca^{++} intracelular (veja o [Cap. 18](#)). Pelas razões explicadas anteriormente, o simples aumento ou redução do tônus venomotor desencadeia respostas semelhantes àsquelas provocadas pelo aumento ou redução, respectivamente, do volume sanguíneo total.

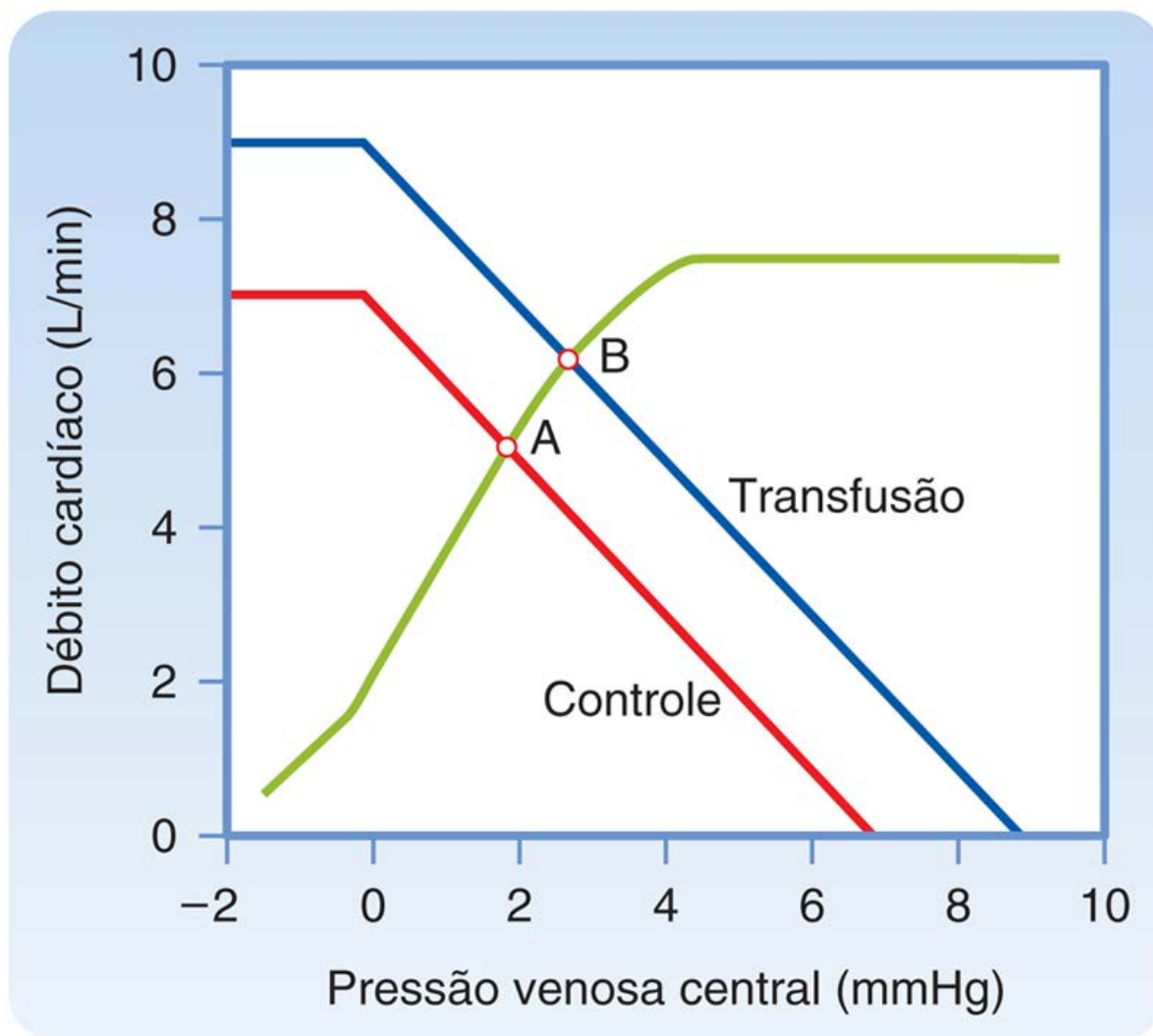


FIG. 19.9 Após uma transfusão de sangue, a curva da função vascular é deslocada para a direita. Portanto, tanto o débito cardíaco quanto a pressão venosa aumentam, conforme indicado pela translocação do ponto de equilíbrio de A para B.

Resistência Periférica

A análise dos efeitos das variações da resistência periférica sobre o débito cardíaco e a P_v é complexa porque tanto a curva da função cardíaca quanto a curva da função vascular se deslocam. Quando a resistência periférica aumenta (Fig. 19.11), a curva da função vascular gira em sentido anti-horário, mas converge no mesmo ponto de interseção do eixo da P_v , assim como a curva controle. Observe que a vasoconstrição provoca uma rotação em sentido anti-horário da curva da função vascular na Figura 19.11, mas uma rotação em sentido horário na Figura 19.5. O sentido da rotação difere porque os eixos das curvas da função vascular foram deslocados nessas duas figuras, conforme explicado anteriormente. A curva da função cardíaca da Figura 19.11 também deslocou-se para baixo porque, em qualquer P_v dada, o coração consegue bombear menos sangue contra a maior pós-carga cardíaca imposta pela resistência periférica aumentada. Como ambas as curvas da Figura 19.11 deslocam-se para baixo, o novo ponto de equilíbrio (ponto B) fica abaixo do ponto controle (ponto A); ou seja, o aumento da resistência periférica diminui o débito cardíaco.

Se o ponto B cai diretamente abaixo do ponto A ou ligeiramente à sua direita ou esquerda, isto depende da magnitude do deslocamento de cada curva.



Na clínica

Insuficiência cardíaca é um termo geral que se aplica às condições nas quais a capacidade de bombeamento do coração é prejudicada a ponto de impedir a perfusão adequada dos tecidos do corpo. Na insuficiência cardíaca, a contratilidade do miocárdio está prejudicada. A insuficiência cardíaca pode ser aguda ou crônica. Consequentemente, em um gráfico das curvas das funções cardíaca e vascular, a curva da função cardíaca desloca-se para baixo e para a direita, como mostra a Figura 19.10.

A insuficiência cardíaca pode ser causada por concentrações tóxicas de fármacos ou por determinadas condições patológicas, como a oclusão da artéria coronária. Na insuficiência cardíaca aguda, o volume sanguíneo não se altera imediatamente. Na [Figura 19.10](#), portanto, o ponto de equilíbrio desloca-se da interseção (ponto A) das curvas normais para a interseção (ponto B ou ponto C) da curva da função vascular normal.

A insuficiência cardíaca crônica pode ocorrer em condições como hipertensão essencial ou doença isquêmica cardíaca. Na insuficiência cardíaca crônica, tanto a curva da função cardíaca quanto a curva da função vascular se deslocam. A curva da função vascular se desloca por causa do aumento do volume sanguíneo causado, em parte, pela retenção de fluido pelos rins. A retenção de fluido está relacionada com a concomitante redução da taxa de filtração glomerular e com a redução da excreção renal de NaCl e água (veja também o [Cap. 35](#)). A consequente hipervolemia é refletida pelo deslocamento da curva da função vascular para a direita, como mostra a [Figura 19.10](#). Desse modo, em níveis moderados de insuficiência cardíaca, a P_v é elevada, mas o débito cardíaco pode permanecer normal (ponto D). Em níveis mais graves de insuficiência cardíaca, a P_v continua elevada, mas o débito cardíaco está abaixo do normal (ponto E).

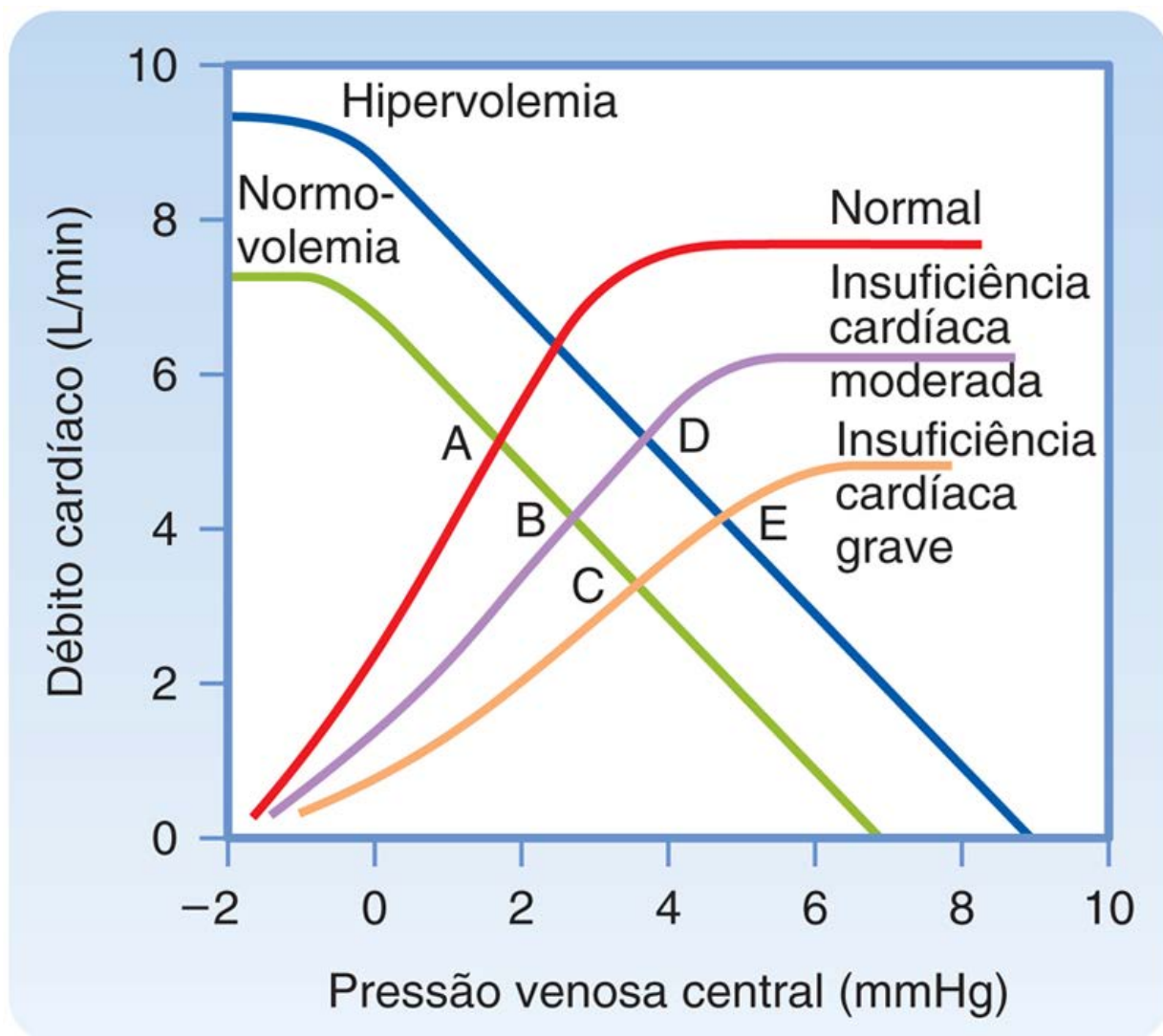


FIG. 19.10 A insuficiência cardíaca moderada ou grave desloca as curvas da função cardíaca para baixo e para a direita. Antes que o volume sanguíneo se altere, o débito cardíaco diminui e a pressão venosa central aumenta (do ponto de equilíbrio de controle A para o ponto B ou C). Após o aumento do volume sanguíneo que normalmente ocorre na presença de insuficiência cardíaca, a curva da função vascular é deslocada para a direita. Portanto, a pressão venosa central pode elevar-se sem qualquer redução do débito cardíaco (ponto D) ou, na insuficiência cardíaca grave, com alguma redução do débito cardíaco (ponto E).

Por exemplo, se um determinado aumento da resistência periférica deslocar a curva da função vascular mais do que desloca a curva da função cardíaca, o ponto B de equilíbrio fica abaixo e à esquerda do ponto A; ou seja, tanto o débito cardíaco quanto a P_v diminuem. Por outro lado, se a curva da função cardíaca se deslocar mais do que a curva da função vascular, o ponto B fica situado abaixo e à direita do ponto A; ou seja, o débito cardíaco diminui, mas a P_v aumenta.

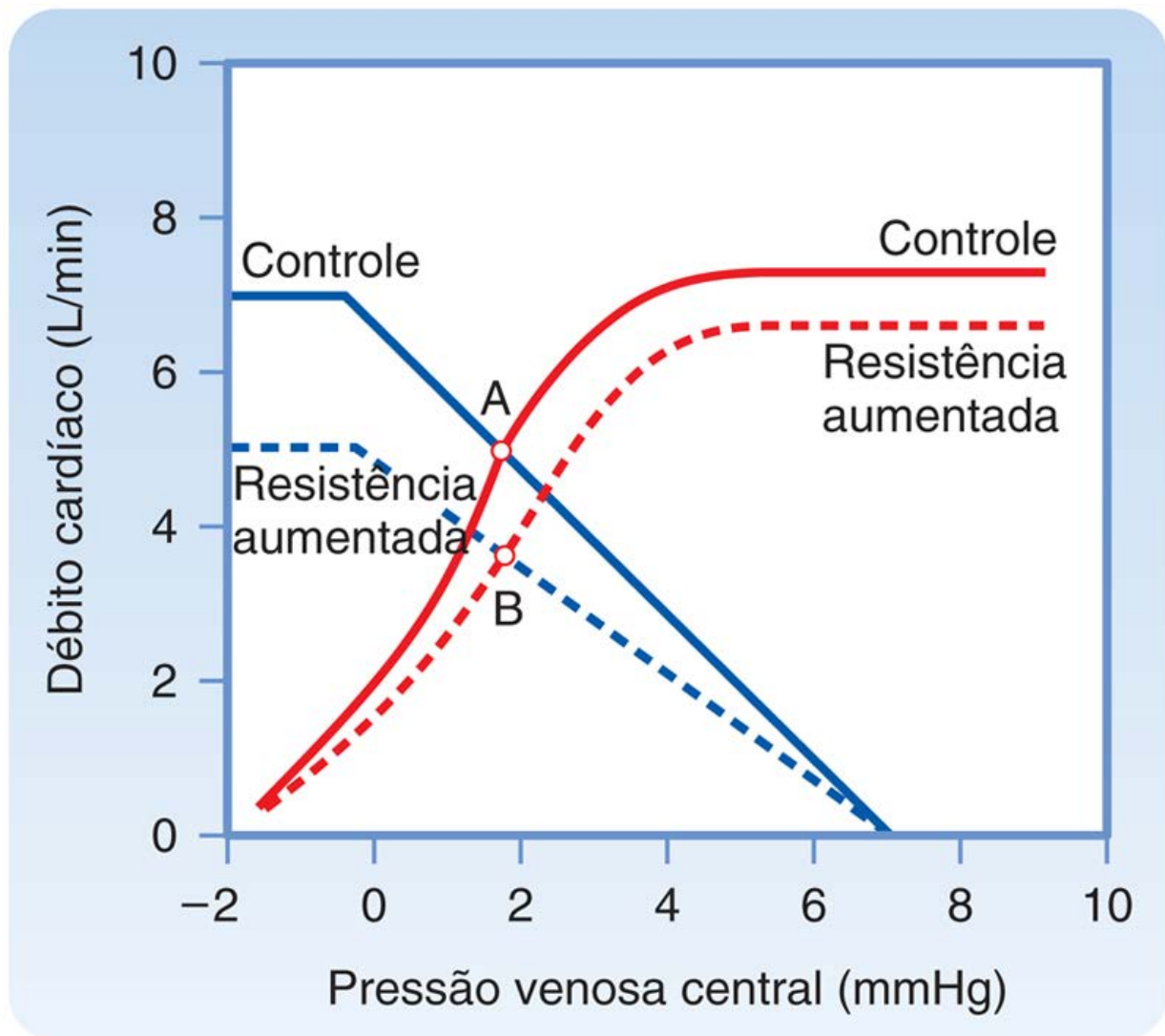


FIG. 19.11 O aumento da resistência periférica desloca as curvas das funções cardíaca e vascular para baixo. Em equilíbrio, o débito cardíaco é menor (ponto B) quando a resistência periférica é alta do que quando a resistência periférica é normal (ponto A).

Um Modelo Teórico Mais Completo: O Sistema de Duas Bombas

A discussão anterior mostra que as inter-relações entre o débito cardíaco e a P_v são complexas, mesmo em um modelo de circulação muito simplificado que inclua apenas uma bomba e a circulação sistêmica. Na realidade, o sistema cardiovascular inclui as circulações sistêmica e pulmonar e duas bombas: os ventrículos esquerdo e direito. Assim, as inter-relações entre o débito ventricular, a pressão arterial e a pressão atrial são muito mais complexas.

A [Figura 19.12](#) mostra um modelo de sistema cardiovascular mais completo (porém, ainda muito simplificado) com duas bombas em série (os ventrículos esquerdo e direito) e dois leitos vasculares em série (os vasos sistêmicos e pulmonares). A disposição em série exige que o fluxo bombeado pelos dois ventrículos seja praticamente igual um ao outro em qualquer período substancial; do contrário, todo o sangue acabaria acumulado em um dos dois sistemas vasculares. Como as curvas da função cardíaca dos dois ventrículos diferem substancialmente, a pressão de enchimento (atrial) dos dois ventrículos deve diferir de forma adequada para garantir volumes sistólicos iguais (veja a [Fig. 18.13](#)).

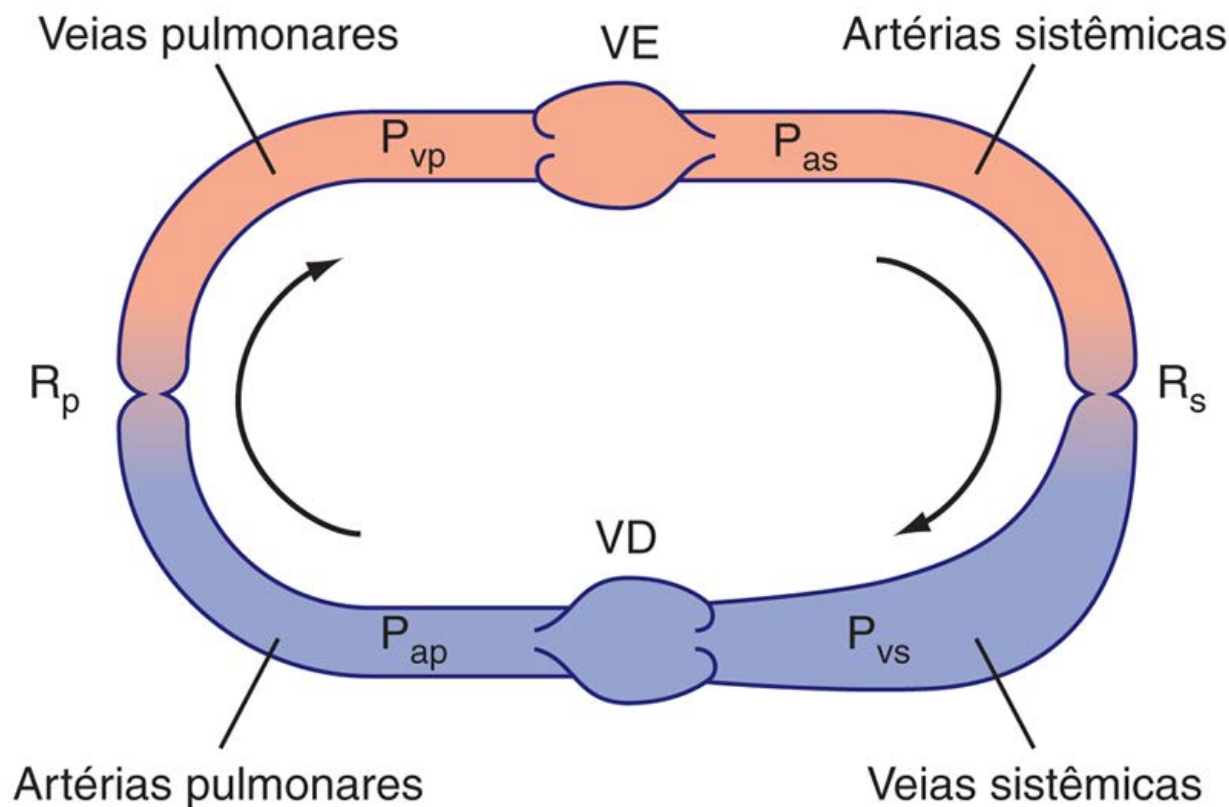


FIG. 19.12 Modelo simplificado do sistema cardiovascular formado pelos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD), pela resistência vascular sistêmica (R_s) e resistência vascular pulmonar (R_p), e pelas complacências pulmonares arterial e venosa. A P_{as} e a P_{vs} são as pressões das artérias e veias sistêmicas, respectivamente; a P_{ap} e a P_{vp} são as pressões das artérias e veias pulmonares, respectivamente.



Na clínica

Qualquer variação na contratilidade que afete os dois ventrículos de forma diferente altera a distribuição do volume sanguíneo nos dois sistemas vasculares. Se uma artéria coronária para o ventrículo esquerdo sofrer oclusão, a contratilidade ventricular esquerda é prejudicada, resultando em insuficiência aguda do ventrículo esquerdo. Imediatamente após a oclusão, a pressão do átrio esquerdo permanece inalterada e o ventrículo esquerdo começa a bombear com uma taxa de fluxo reduzida. Se não for afetado pela oclusão aguda da artéria coronária, o ventrículo direito, a princípio, continua a bombear o fluxo normal. Os débitos díspares dos ventrículos direito e esquerdo resultam em aumento progressivo da pressão atrial esquerda e na redução progressiva da pressão atrial direita. Consequentemente, o débito do ventrículo esquerdo aumenta em direção ao valor normal, enquanto o do ventrículo direito fica abaixo do valor normal. Esse processo continua até que o débito dos dois ventrículos volte a ser igual. Nesse novo ponto de equilíbrio, o débito dos dois ventrículos fica abaixo do normal. A elevação da pressão atrial esquerda é acompanhada por uma elevação igual da pressão venosa pulmonar, o que pode ocasionar sérias consequências clínicas. Uma pressão venosa pulmonar elevada pode aumentar a rigidez dos pulmões e resultar em dificuldade respiratória na medida em que aumenta o trabalho mecânico da ventilação pulmonar (veja o [Cap. 22](#)). Além disso, a pressão venosa pulmonar elevada provoca um aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, podendo levar à transudação de fluido dos capilares pulmonares para o interstício pulmonar ou para os alvéolos (edema pulmonar), o que pode ser letal.

Dois princípios básicos a serem lembrados sobre a função ventricular são que (1) o ventrículo esquerdo bombeia o sangue através dos vasos sistêmicos e (2) o ventrículo direito bombeia o sangue através dos vasos pulmonares. Entretanto, esses princípios não implicam necessariamente que ambos os ventrículos sejam essenciais para perfundir adequadamente os leitos vasculares sistêmico e pulmonar. Para compreender melhor as relações entre os dois ventrículos e os dois leitos vasculares, a função ventricular direita é discutida a seguir de forma mais detalhada.

No modelo de sistema circulatório mostrado na [Figura 19.12](#), considere as consequências hemodinâmicas que ocorreriam se o ventrículo direito subitamente cessasse a sua função de bombeamento e atuasse apenas como um condutor passivo de baixa resistência entre as veias sistêmicas e as artérias pulmonares. Em tal situação, a única bomba em funcionamento seria o ventrículo esquerdo, que precisaria bombear o sangue através das duas resistências, a sistêmica e a pulmonar (para os fins desta discussão, considere desprezível a resistência ao fluxo sanguíneo pelo ventrículo direito inativo).

Normalmente, a resistência vascular pulmonar é de aproximadamente 10% da resistência vascular sistêmica. Como as duas resistências são dispostas em série uma com a outra, a resistência total seria 10% maior do que a resistência sistêmica isoladamente (veja o [Cap. 17](#)). Em um sistema cardiovascular normal, um aumento de 10% na resistência vascular sistêmica aumentaria a P_a (e, portanto, a pós-carga ventricular esquerda) em aproximadamente 10%. Esse aumento não afetaria de modo drástico a função do ventrículo esquerdo. Sob determinadas condições, no entanto, esse aumento da P_a poderia alterar significativamente a função do sistema cardiovascular. Se o aumento de 10% na resistência total é alcançado pela adição de uma pequena resistência (p. ex., resistência vascular pulmonar) à resistência sistêmica muito maior, e se a resistência vascular pulmonar é separada da resistência sistêmica por uma grande complacência (complacências venosa sistêmica e arterial pulmonar combinadas), o aumento de 10% na resistência total poderia prejudicar drasticamente a operação do sistema cardiovascular.

A [Figura 19.13](#) mostra os efeitos simulados da inativação da ação de bombeamento do ventrículo direito em um análogo hidráulico do sistema circulatório. No modelo, os ventrículos direito e esquerdo geram débitos cardíacos que variam em função direta de suas respectivas pressões de enchimento. Sob condições-controle (quando o ventrículo direito está funcionando normalmente), os débitos cardíacos dos ventrículos esquerdo e direito são iguais (5 L/min). A ação de bombeamento ventricular direito faz que a pressão na artéria pulmonar (não mostrada) exceda a pressão nas veias pulmonares (P_{vp}) em uma quantidade que força o fluido pela resistência vascular pulmonar com intensidade de 5 L/min. Quando o ventrículo direito para de bombear (seta 1 na [Fig. 19.13](#)), os sistemas venoso sistêmico e arterial pulmonar, juntamente com o próprio ventrículo direito, torna-se um condutor passivo comum com grande complacência. Quando o ventrículo direito para de transferir sangue ativamente das veias sistêmicas para as artérias pulmonares, a pressão arterial pulmonar (P_{ap}) diminui rapidamente (não mostrada) e a pressão venosa sistêmica (P_{vs}) aumenta rapidamente para um valor comum (≈ 5 mmHg). Nessa pressão baixa, no entanto, o fluido sai das artérias pulmonares para as veias pulmonares em uma taxa muito reduzida.

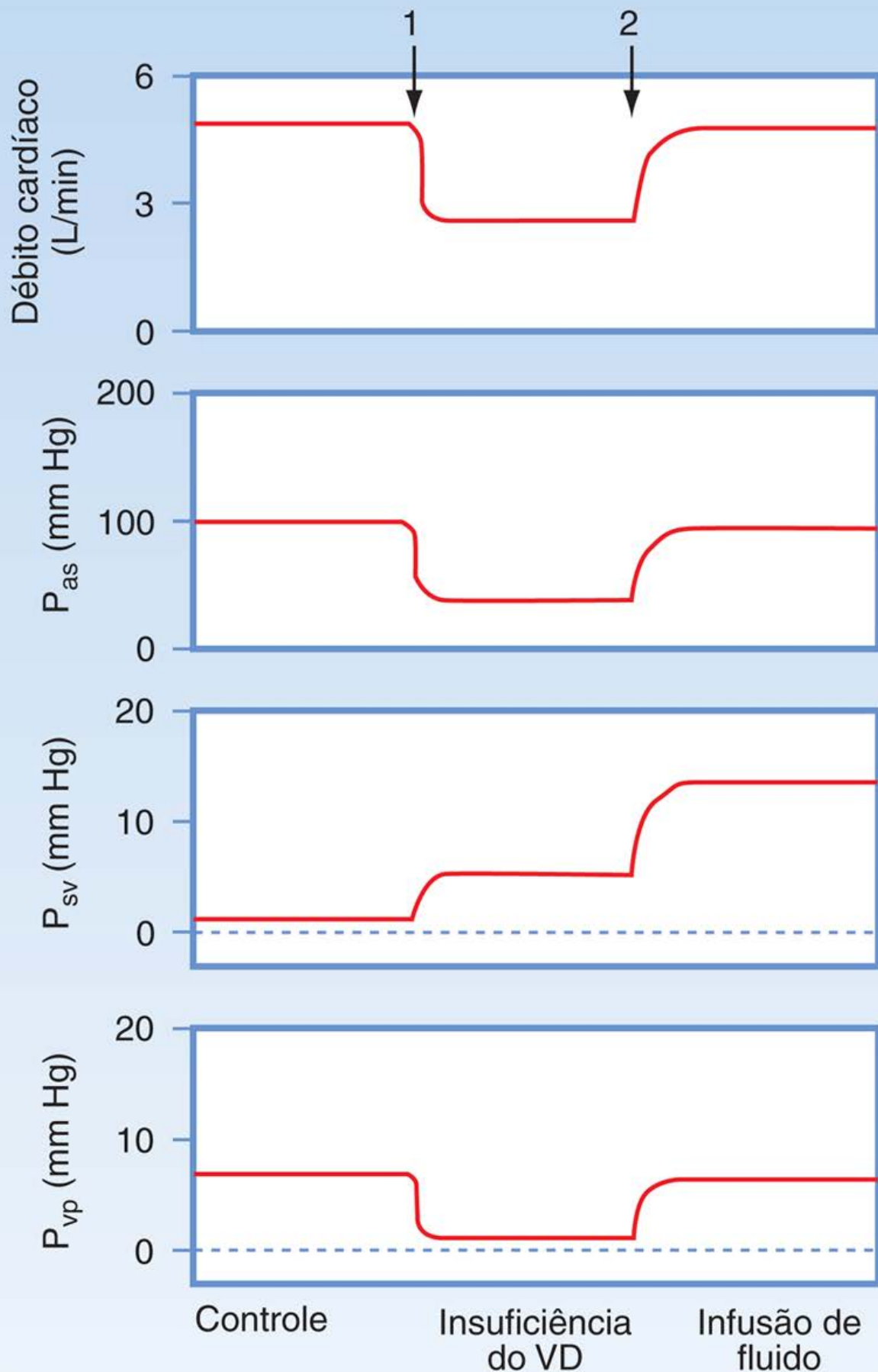


FIG. 19.13 Alterações no débito cardíaco, na pressão arterial sistêmica (P_{as}), na pressão venosa sistêmica (P_{vs}) e na pressão venosa pulmonar (P_{vp}) provocadas por uma simulada insuficiência do ventrículo direito (VD) e por uma simulada infusão de fluido no modelo circulatório mostrado na [Figura 19.12](#). Na seta 1, a ação de bombeamento do ventrículo direito foi interrompida (simulação da insuficiência do ventrículo direito) e o ventrículo direito serviu apenas como um condutor de baixa resistência. Na seta 2, o volume de fluido no sistema se expandiu e o ventrículo direito continuou a servir apenas de condutor. (Modificado de Furey AS, et al. Am Heart J. 1984/107:404.)

No início da parada do ventrículo direito, o ventrículo esquerdo está bombeando fluido das veias pulmonares para as artérias sistêmicas a uma taxa de controle de 5 L/min, o que excede em muito a intensidade com que o sangue retorna para as veias pulmonares depois que o ventrículo direito para de operar. Assim, a pressão venosa pulmonar (P_{vp}) cai abruptamente. Como a pressão venosa pulmonar é a pré-carga para o ventrículo esquerdo, o débito (cardíaco) do ventrículo esquerdo cai abruptamente e atinge um valor de estado estável de aproximadamente 2,5 L/min. Esse efeito, por sua vez, leva a uma rápida redução da pressão arterial sistêmica (P_{as}). Em suma, a parada do bombeamento ventricular direito reduz acentuadamente o débito cardíaco, a pressão arterial sistêmica e a pressão venosa pulmonar, e eleva moderadamente a pressão venosa sistêmica (Fig. 19.13).

A maioria dos problemas hemodinâmicos induzidos pela inativação do ventrículo direito pode ser revertida por um aumento do volume de fluido (sangue) do sistema (seta 2 na Fig. 19.13). Se mais fluido é acrescentado até a pressão venosa pulmonar (pré-carga ventricular esquerda) aumentar para seu valor controle, o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica são restaurados quase ao nível normal, mas a pressão venosa sistêmica fica anormalmente elevada. Se a função do ventrículo esquerdo é normal, o acréscimo de uma pré-carga ventricular esquerda normal produz um débito ventricular esquerdo normal. O aumento de 10% da resistência periférica causado pela adição da resistência vascular pulmonar com a resistência vascular sistêmica não impõe grande ônus à capacidade de bombeamento do ventrículo esquerdo.

Quando o ventrículo direito está inoperante, no entanto, o fluxo sanguíneo pulmonar não é normal, a menos que o gradiente usual de pressão arteriovenosa pulmonar (≈ 10 a 15 mmHg) prevaleça. Portanto, a pressão venosa sistêmica (P_{vs}) deve exceder a pressão venosa pulmonar (P_{vp}) nessa proporção. A manutenção da alta pressão venosa sistêmica pode levar ao acúmulo de fluido tecidual (edema) nas regiões dependentes do corpo, um achado característico em pacientes com insuficiência cardíaca ventricular direita.

Com essas informações, a principal função do ventrículo direito pode ser caracterizada da seguinte maneira. Do ponto de vista do fornecimento de um fluxo de sangue suficiente aos tecidos do corpo, o ventrículo esquerdo sozinho pode desempenhar essa função. O funcionamento dos dois ventrículos em série não é essencial ao fornecimento de um fluxo sanguíneo adequado aos tecidos. A função crucial do ventrículo direito é evitar a elevação da pressão venosa sistêmica (e arterial pulmonar) que seria necessária para forçar o débito cardíaco normal por meio da resistência vascular pulmonar. Um ventrículo direito normal evitando a elevação anormal da pressão venosa sistêmica impede a formação de um extenso edema nas regiões dependente do corpo.



Na clínica

Clinicamente, a insuficiência cardíaca ventricular direita pode ser causada por doença oclusiva predominantemente dos vasos coronários do ventrículo direito. Esses vasos são afetados com muito menos frequência dos que os vasos do ventrículo esquerdo. O principal efeito hemodinâmico da insuficiência cardíaca aguda do lado direito é a pronunciada redução do débito cardíaco e da pressão arterial, e o principal tratamento é a infusão de sangue ou plasma. O desvio do ventrículo direito (por anastomose do átrio direito à artéria pulmonar) pode ser realizado cirurgicamente em pacientes com determinados defeitos cardíacos congênitos, como o grave estreitamento da válvula tricúspide ou o mau desenvolvimento do ventrículo direito. Os efeitos da insuficiência cardíaca aguda do lado direito ou do desvio do ventrículo direito são semelhantes àqueles previstos anteriormente a partir da análise do modelo mostrado na Figura 19.13.

Papel da Frequência Cardíaca no Controle do Débito Cardíaco

O débito cardíaco é o produto do volume sistólico e da frequência cardíaca. A análise do controle do débito cardíaco, portanto, esteve até então restrita ao controle do volume sistólico, sem levar em consideração o papel da frequência cardíaca. A análise do efeito de uma variação da frequência cardíaca sobre o débito cardíaco é complexa porque uma variação da frequência cardíaca altera os outros três fatores (pré-carga, pós-carga e contratilidade do miocárdio) que determinam o volume sistólico (Fig. 19.11). O aumento da frequência cardíaca, por exemplo, diminui a duração da diástole. Consequentemente, o enchimento ventricular é reduzido; ou seja, a pré-carga é reduzida. Se o aumento da frequência cardíaca alterasse o débito cardíaco, a pressão arterial sofreria alteração; ou seja, a pós-carga seria alterada. A elevação da frequência cardíaca aumentaria o influxo efetivo de Ca^{++} por minuto para as células do miocárdio (veja também o Cap. 18), e esse influxo aumentaria a contratilidade do miocárdio.

Os efeitos das variações da frequência cardíaca sobre o débito cardíaco têm sido objeto de extensos estudos e os resultados são semelhantes àqueles mostrados na Figura 19.14. À medida que a frequência atrial aumenta gradualmente, o volume sistólico diminui progressivamente (Fig. 19.14A). A redução do volume sistólico é causada pelo tempo reduzido de enchimento ventricular. A variação do volume sistólico não é inversamente proporcional à variação da frequência cardíaca porque a direção da alteração do débito cardíaco (Q_c) é acentuadamente influenciada pela frequência cardíaca efetiva (Fig. 19.14B). Por exemplo, à medida que a frequência aumenta de 50 para 100 bpm, a elevação da frequência cardíaca

aumenta o Q_c . Como $Q_c = VS \times FC$, a redução do volume sistólico (VS) nessa faixa de frequência deve ser proporcionalmente menor do que o aumento da frequência cardíaca (FC).

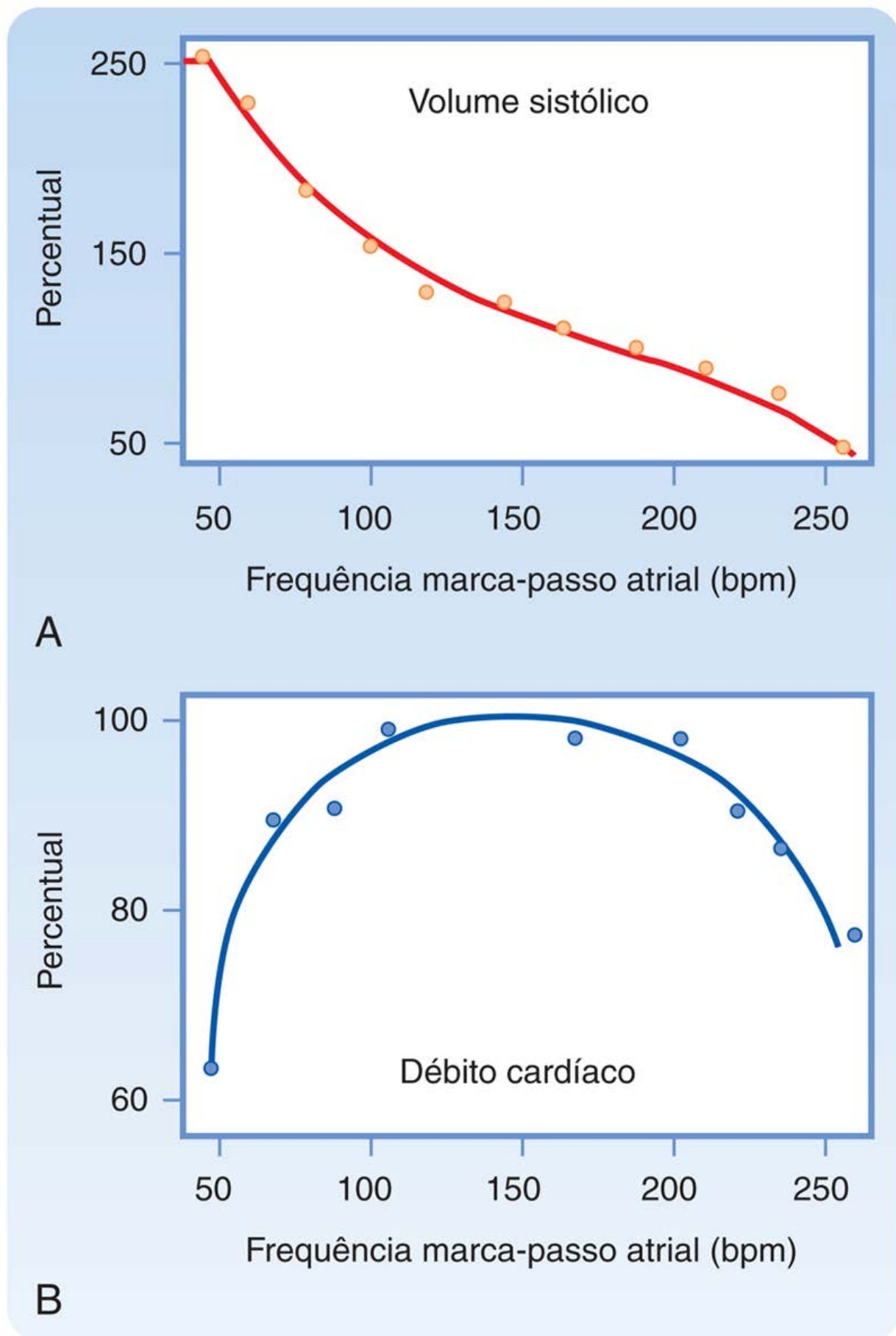


FIG. 19.14 Alterações no volume sistólico (A) e no débito cardíaco (B) induzidas por variações na frequência marca-passo atrial. Bpm, batimentos por minuto. (Redesenhado de Kumada M, et al. Jpn J Physiol. 1967;17:538.)

Na faixa de frequência de 100 para 200 bpm, no entanto, o débito cardíaco não é afetado de forma significativa pelas variações da frequência marca-passo (Fig. 19.14B). Portanto, à medida que a frequência aumenta, a redução do volume sistólico deve ser aproximadamente igual ao aumento da frequência cardíaca. Além disso, a autorregulação vascular generalizada tende a manter o fluxo sanguíneo tecidual constante (veja também o Cap. 17). Essa adaptação resulta em alterações na pré-carga e na pós-carga que também mantêm o débito cardíaco aproximadamente constante.

Além disso, em frequências marca-passos excessivamente elevadas (acima de 200 bpm; Fig. 19.14), novos aumentos na frequência cardíaca diminuem o débito cardíaco. Consequentemente, é preciso que a redução induzida do volume sistólico exceda o aumento da frequência cardíaca nessa alta faixa de frequências marca-passo. Nessas frequências marca-passos elevadas, o tempo de enchimento ventricular é tão restrito que a compensação é inadequada e o débito cardíaco cai acentuadamente. Embora a relação entre o débito cardíaco e a frequência cardíaca seja caracteristicamente a de um U invertido na população geral, esta relação varia quantitativamente entre as pessoas e entre os estados fisiológicos.

As fortes correlações entre a frequência cardíaca e o débito cardíaco devem ser cuidadosamente interpretadas. Nas pessoas que estão se exercitando, por exemplo, o débito cardíaco e a frequência cardíaca normalmente aumentam proporcionalmente e o volume sistólico pode permanecer constante ou aumentar apenas ligeiramente (veja a seção “Exercício”). É tentador concluir que o aumento do débito cardíaco durante o exercício deve ser causado exclusivamente pelo aumento observado na frequência cardíaca. Entretanto, a Figura 19.14 mostra que, em uma ampla faixa de frequências cardíacas, qualquer variação da frequência pode ter pouca influência sobre o débito cardíaco. O principal aumento do débito cardíaco durante o exercício deve, portanto, ser atribuído a outros fatores. Esses fatores auxiliares incluem a pronunciada redução da resistência vascular periférica devido à vasodilatação nos músculos esqueléticos ativos e à maior contratilidade do músculo cardíaco associada ao aumento generalizado da atividade neural simpática. Todavia, o aumento da frequência cardíaca continua sendo um fator importante. Dados abundantes demonstram que, se a frequência cardíaca não aumentar normalmente durante o exercício, o aumento do débito cardíaco e da capacidade para o exercício ficam bastante limitados. Como o volume sistólico sofre apenas uma pequena variação durante o exercício, a elevação da frequência cardíaca pode desempenhar um papel permissivo no aumento do débito cardíaco durante o exercício físico.



Na clínica

A relação característica entre o débito cardíaco e a frequência cardíaca explica a necessidade urgente de tratamento de pacientes que apresentam uma frequência cardíaca excessivamente lenta ou demasiadamente acelerada. A bradicardia profunda (frequência lenta) pode ocorrer em consequência de um ritmo sinusal muito lento em pacientes com a síndrome da doença do nó sinusal ou de um ritmo idioventricular lento em pacientes com um bloqueio atrioventricular completo. Em qualquer das duas alterações de ritmo, a capacidade dos ventrículos de se encherem durante a diástole prolongada é limitada (geralmente pelo pericárdio não complacente). Desse modo, o débito cardíaco normalmente diminui de forma substancial porque a frequência cardíaca muito baixa não tem como ser contrabalançada por um volume sistólico suficientemente elevado. Consequentemente, essa bradicardia geralmente requer a implantação de um marca-passo artificial. Nos pacientes com taquicardia supraventricular ou ventricular, as frequências cardíacas quase sempre excessivamente elevadas requerem tratamento de emergência, visto que, nesses pacientes, o débito cardíaco pode estar criticamente baixo e o tempo de enchimento é tão restrito em frequências cardíacas muito elevadas que até mesmo pequenas reduções adicionais no tempo de enchimento causam reduções desproporcionalmente graves no volume de enchimento. Em geral, é possível obter farmacologicamente a desaceleração da frequência cardíaca para um ritmo mais normal, mas a cardioversão elétrica pode ser necessária em emergências (veja o Cap. 16).

Fatores Auxiliares que Afetam o Sistema Venoso e o Débito Cardíaco

Nas seções anteriores deste capítulo, as descrições das inter-relações entre a P_v e o débito cardíaco foram simplificadas restringindo-se a discussão aos efeitos causados individualmente por cada variável. Entretanto, como o sistema cardiovascular é regulado por vários circuitos de controle por retroalimentação, as suas respostas raramente são simples. Uma alteração no volume sanguíneo, por exemplo, não apenas afeta o débito cardíaco diretamente por intermédio do mecanismo de Frank-Starling como também desencadeia reflexos que alteram outros aspectos da função cardíaca (como a frequência cardíaca, a condução atrioventricular e a contratilidade do miocárdio) e outras características do sistema vascular (como a resistência periférica e o tônus venomotor). Vários outros fatores, especialmente a gravidade (veja o Cap. 17) e a respiração, também regulam o débito cardíaco.

Efeitos Circulatórios da Atividade Respiratória

A atividade periódica normal dos músculos respiratórios produz variações rítmicas no fluxo da veia cava (Fig. 19.15). Durante a respiração, a redução da pressão intratorácica é transmitida aos lúmens dos vasos sanguíneos torácicos. A redução da P_v durante a inspiração aumenta o gradiente de pressão entre as veias extratorácicas e

intratorácicas. A consequente aceleração do retorno venoso para o átrio direito é mostrada na [Figura 19.15](#) como um aumento do fluxo sanguíneo na veia cava superior de 5,2 mL/s durante a expiração para 11 mL/s durante a inspiração.

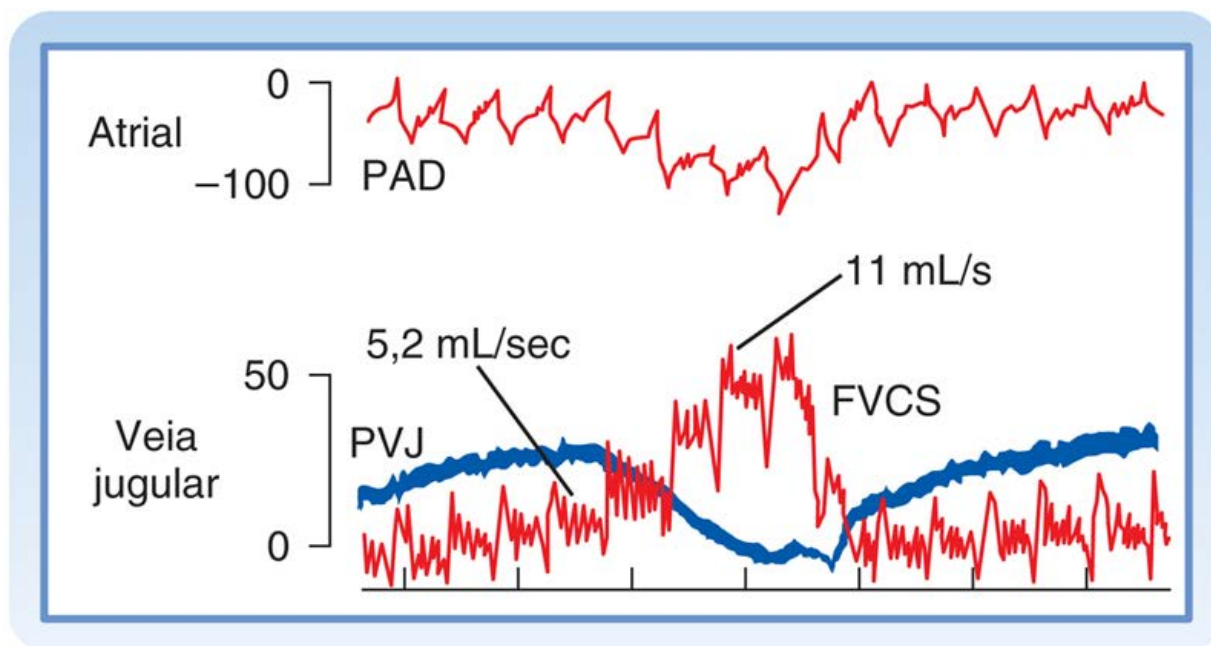


FIG. 19.15 Durante a inspiração normal, a pressão intratorácica, a pressão do átrio direito (PAD) e a pressão venosa jugular (PVJ) diminuem e o fluxo na veia cava superior (FVCS) aumenta (de 5,2 para 11 mL/s). Todas as pressões estão indicadas em mm H₂O. A pressão arterial femoral (não mostrada) não sofreu alteração substancial durante a inspiração normal.

A redução exagerada da pressão intratorácica produzida por um forte esforço inspiratório contra a glote fechada (denominada manobra de Müller) não aumenta proporcionalmente o retorno venoso. As veias extratorácicas colapsam próximo à sua entrada no tórax quando as suas pressões internas caem abaixo do nível ambiente. Com o colapso das veias, o fluxo para o tórax para momentaneamente. A interrupção do fluxo aumenta a pressão a jusante, forçando a reabertura do segmento colapsado.

Durante a expiração normal, o fluxo para as veias centrais desacelera. Entretanto, o fluxo médio do retorno venoso durante a respiração normal excede o fluxo durante um breve período de apneia (parada da respiração). Portanto, a inspiração normal aparentemente facilita o retorno venoso mais do que a expiração normal o impede. Em parte, o retorno venoso é facilitado pelas válvulas das veias das extremidades. Essas válvulas impedem qualquer reversão de fluxo durante a expiração. Desse modo, os músculos respiratórios e as válvulas venosas constituem uma bomba auxiliar para o retorno venoso.



Na clínica

O aumento dramático da pressão intratorácica induzido pela tosse constitui um mecanismo auxiliar de bombeamento do sangue, apesar de sua concomitante tendência a impedir o retorno venoso. Determinados procedimentos diagnósticos, como a angiografia coronária ou o teste eletrofisiológico da função cardíaca, aumentam o risco de fibrilação ventricular; consequentemente, os pacientes submetidos a tais procedimentos são treinados para tossir de modo ritmado mediante comando durante o exame. Se a fibrilação ventricular de fato ocorrer, cada tosse pode aumentar substancialmente a pressão arterial e promover um fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter a consciência. A tosse eleva igualmente a pressão intravascular nas artérias e veias intratorácicas. O sangue é impulsionado através dos tecidos extratorácicos porque a pressão elevada é transmitida para as artérias extratorácicas mas não para as veias extratorácicas porque as válvulas venosas impedem o fluxo retrógrado das veias intratorácicas para as extratorácicas.

Na maioria das formas de respiração artificial (reanimação boca a boca, respiração mecânica), a pressão endotraqueal acima da pressão atmosférica é utilizada para insuflar os pulmões, e a expiração ocorre pelo recuo passivo da caixa torácica (veja o [Cap. 21](#)). Portanto, a insuflação dos pulmões é acompanhada por um considerável aumento da pressão intratorácica. O fluxo da veia cava diminui acentuadamente durante a fase de insuflação dos pulmões com pressão positiva quando a pressão endotraqueal sobe progressivamente. Quando a pressão endotraqueal negativa é utilizada para facilitar a deflação, o fluxo da veia cava acelera-se mais do que quando os pulmões são desinflados passivamente.

Os esforços expiratórios contínuos aumentam a pressão intratorácica e, desse modo, impedem o retorno venoso. O esforço contra a glote fechada (manobra de Valsalva) ocorre regularmente durante a tosse, a defecação e o levantamento de cargas pesadas. Pressões intratorácicas acima de 100 mmHg foram registradas em trompetistas, enquanto pressões acima de 400 mmHg foram observadas durante os paroxismos de tosse. Esses aumentos de pressão são transmitidos diretamente ao lúmen das artérias intratorácicas. Depois que a tosse cessa, a pressão arterial pode cair abruptamente em função do impedimento anterior ao retorno venoso.

Interação dos Fatores Centrais e Periféricos no Controle da Circulação

A função primária do sistema circulatório é levar os nutrientes necessários para o metabolismo e o crescimento teciduais, assim como remover os produtos do metabolismo. As contribuições dos componentes do sistema cardiovascular para manter uma adequada perfusão tecidual sob diferentes condições fisiológicas foram discutidas anteriormente. Nesta seção, são abordadas as inter-relações entre os vários componentes do sistema circulatório. O sistema nervoso autonômico e os barorreceptores e quimiorreceptores desempenham um papel fundamental na regulação do sistema cardiovascular. O controle do balanço de fluidos pelos rins, com a manutenção de um volume sanguíneo constante, também é muito importante.

Em qualquer sistema bem regulado, uma maneira de avaliar a extensão e a sensibilidade de seus mecanismos regulatórios é perturbar o sistema e observar como ele restaura o estado estável preexistente. Duas dessas alterações, o exercício físico e a hemorragia, são abordadas nas seções que se seguem para ilustrar como operam os diversos fatores regulatórios.

Exercício

Os ajustes cardiovasculares que ocorrem durante o exercício consistem em uma combinação de fatores neurais e locais (químicos). Os fatores neurais incluem (1) o comando central, (2) os reflexos originários do músculo em contração e (3) o reflexo barorreceptor. O comando central é a ativação cerebrocortical do sistema nervoso simpático que produz a aceleração cardíaca, o aumento da força contrátil do miocárdio e a vasoconstrição periférica. Os reflexos são ativados intramuscularmente pela estimulação dos mecanorreceptores (por estiramento ou tensão) e dos quimiorreceptores (por produtos metabólicos) em resposta à contração muscular. Os impulsos desses receptores trafegam centralmente por meio de fibras nervosas aferentes mielinizadas (grupo III) e desmielinizadas (grupo IV). As fibras desmielinizadas do grupo IV podem constituir os quimiorreceptores musculares, uma vez que nenhum quimiorreceptor morfológico foi identificado. As conexões centrais desse reflexo são desconhecidas, mas a via eferente consiste em fibras nervosas simpáticas que inervam o coração e os vasos sanguíneos periféricos. O reflexo barorreceptor é descrito no [Capítulo 18](#), e os fatores locais que influenciam o fluxo sanguíneo no músculo esquelético (vasodilatadores metabólicos), no [Capítulo 17](#). Os quimiorreceptores vasculares são importantes na regulação do sistema cardiovascular durante o exercício. As evidências dessa afirmação provêm das observações de que a PaCO_2 , a PaO_2 e o pH do sangue arterial permanecem normais durante o exercício.

Exercício Leve a Moderado

Em humanos ou em animais treinados, a antecipação da atividade física inibe os impulsos dos nervos vagos para o coração e aumenta a descarga simpática. O resultado é o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio. A taquicardia e a maior contratilidade aumentam o débito cardíaco.

Resistência Periférica

Quando ocorre a estimulação cardíaca, o sistema nervoso simpático altera também a resistência vascular periférica. A vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático aumenta a resistência vascular e, conseqüentemente, reduz o fluxo sanguíneo para a pele, rins, regiões esplâncnicas e músculos inativos ([Fig. 19.16](#)). Esse aumento da resistência vascular persiste durante todo o período de exercício.

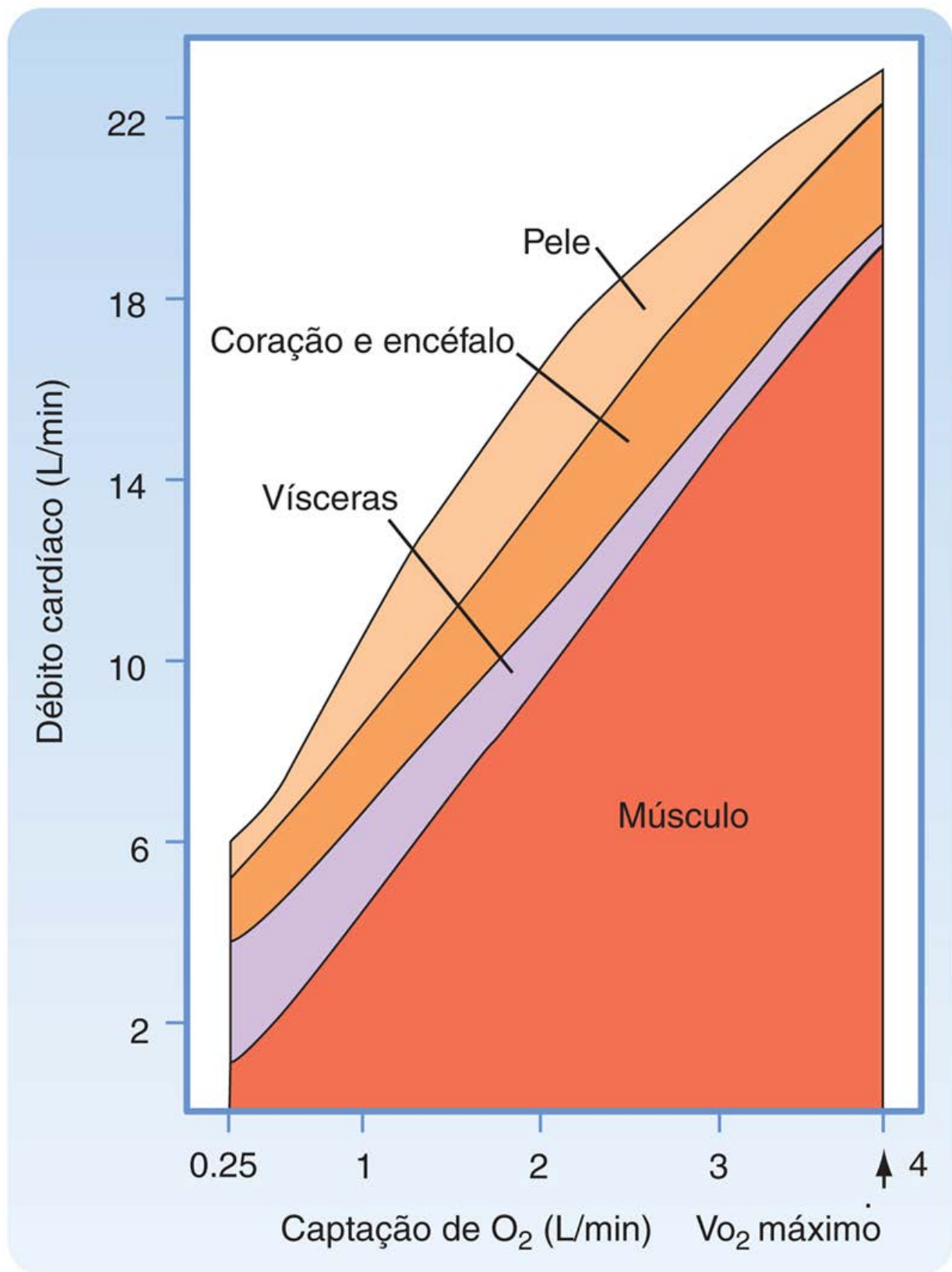


FIG. 19.16 Distribuição aproximada do débito cardíaco em repouso e em diferentes níveis de exercício até o consumo máximo de O_2 (VO_2) em um jovem normal. (Redesenhado de Ruch HP, Patton TC. Physiology and Biophysics. 12ª ed. Philadelphia: Saunders; 1974.)

O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo para os músculos ativos aumentam à medida que a intensidade do exercício aumenta. O fluxo sanguíneo para o miocárdio aumenta, enquanto o fluxo para o encéfalo permanece inalterado. Inicialmente, o fluxo sanguíneo na pele diminui durante o exercício, depois aumenta à medida que a temperatura do corpo sobe com o aumento gradual da duração e da intensidade do exercício e, por fim, diminui quando os vasos cutâneos se contraem à medida que o consumo total de O_2 aproxima-se de seu valor máximo (Fig. 19.16).

O principal ajuste circulatório ao exercício prolongado ocorre nos vasos dos músculos ativos. A formação local de metabólitos vasoativos provoca acentuada dilatação dos vasos de resistência. Essa dilatação progride à medida que a intensidade do exercício aumenta. O potássio é uma das substâncias vasodilatadoras liberadas pelo músculo em contração, e esse íon pode, em parte, ser responsável pela redução inicial da resistência vascular dos músculos ativos. Outros fatores

contribuintes podem ser a liberação de adenosina e a redução do pH tecidual durante o exercício contínuo. O acúmulo local de metabólitos provoca o relaxamento das arteríolas terminais, e o fluxo sanguíneo pelos músculos pode aumentar de 15 a 20 vezes acima do nível de repouso. Essa vasodilatação metabólica dos vasos pré-capilares dos músculos ativos ocorre logo após o início do exercício. A redução da RPT permite que o coração bombeie mais sangue com uma carga menor e com mais eficiência do que se a RPT permanecesse inalterada (veja os [Caps. 17 e 18](#)).

Durante o exercício, ocorrem acentuadas alterações também na circulação capilar. Em repouso, somente um pequeno percentual dos capilares é perfundido, enquanto o músculo ativo em contração e todos ou quase todos os capilares contêm fluxo sanguíneo (recrutamento capilar). A área de superfície disponível para a troca de gases, água e solutos é aumentada muitas vezes. Além disso, a pressão hidrostática nos capilares aumenta devido ao relaxamento dos vasos de resistência. Consequentemente, água e solutos se deslocam para o tecido muscular. A pressão tecidual sobe e permanece elevada durante o exercício à medida que o fluido continua a sair dos capilares; esse fluido tecidual é levado pelos vasos linfáticos. O fluxo linfático aumenta em decorrência da elevação da pressão hidrostática capilar e do efeito massagrador dos músculos em contração sobre os vasos linfáticos dotados de válvulas (veja o [Cap. 17](#)).

O músculo em contração extrai avidamente O_2 do sangue perfundido e, desse modo, aumenta a diferença arteriovenosa de O_2 ([Fig. 19.17](#)). A liberação de O_2 do sangue é facilitada pelo deslocamento da curva de dissociação de oxi-hemoglobina durante o exercício. Durante o exercício, a alta concentração de CO_2 e a formação de ácido láctico provocam a redução do pH tecidual. Essa redução do pH, além do aumento da temperatura no músculo em contração, desloca a curva de dissociação de oxi-hemoglobina para a direita (veja o [Cap. 23](#)). Portanto, em qualquer PO_2 , menos O_2 é mantido pela hemoglobina nos glóbulos vermelhos, e, consequentemente, mais O_2 é disponibilizado para os tecidos. O consumo de oxigênio pode aumentar até 60 vezes, com um aumento de apenas 15 vezes do fluxo sanguíneo muscular. A mioglobina muscular pode servir como uma reserva limitada de O_2 durante o exercício, podendo liberar o O_2 ligado em pressões parciais muito baixas. Entretanto, a mioglobina pode também facilitar o transporte de O_2 dos capilares para as mitocôndrias agindo como um condutor de O_2 .

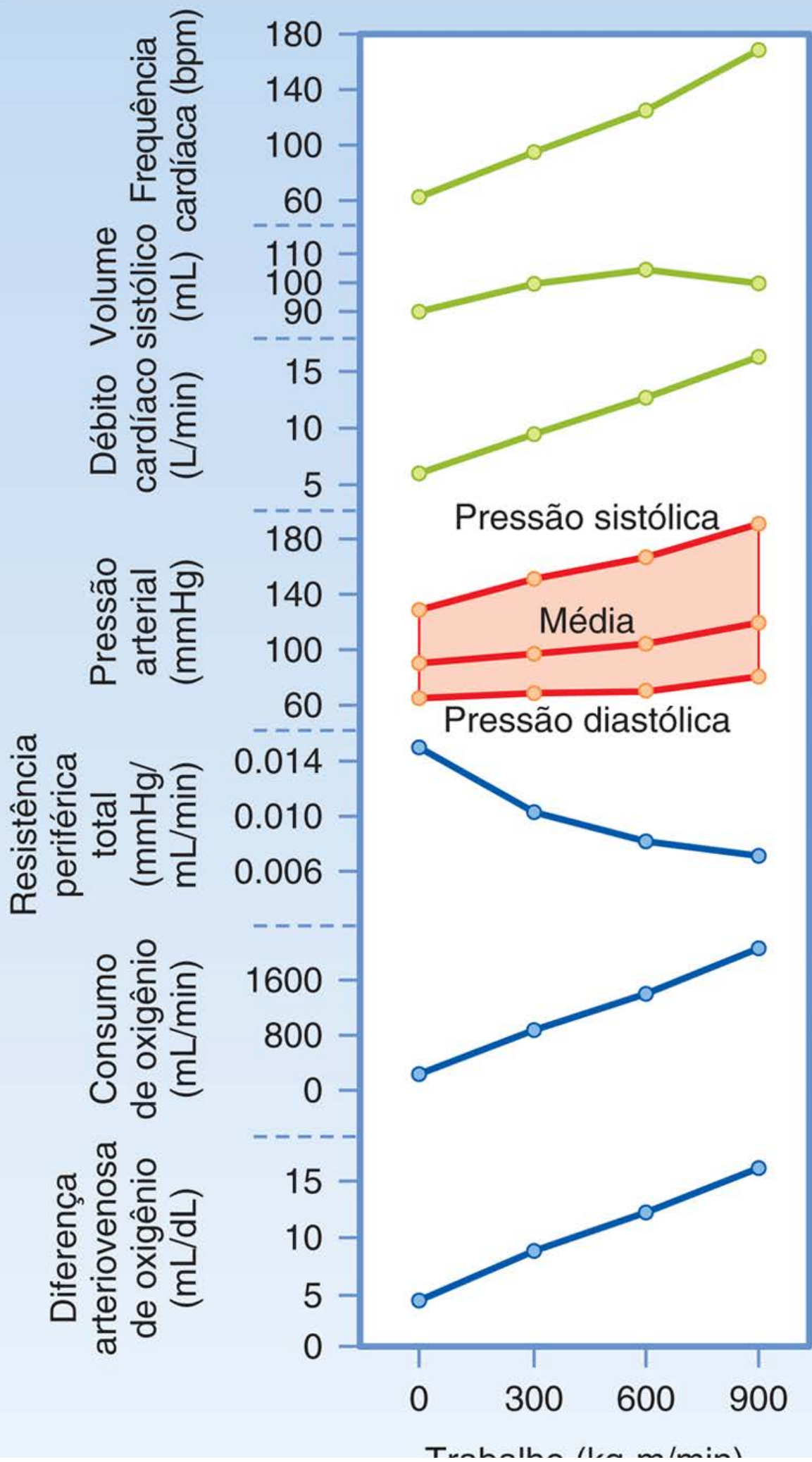


FIG. 19.17 Efeitos de diferentes níveis de exercício (p. ex., trabalho) sobre as diferentes variáveis cardiovasculares. Bpm, batimentos por minuto. (Dados extraídos de Carlsten A, Grimby G. The Circulatory Response to Muscular Exercise in Man. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1966.)

Débito Cardíaco

Como a maior ativação simpática e a reduzida inibição parassimpática do nó sinoatrial continuam durante o exercício, a taquicardia persiste. Se a carga de trabalho for moderada e constante, a frequência cardíaca atinge um determinado nível e permanece nele durante todo o período de exercício. Entretanto, se a carga de trabalho aumentar, a frequência cardíaca aumenta concomitantemente até que um platô de aproximadamente 180 bpm seja alcançado durante o exercício extenuante. Ao contrário do grande aumento da frequência cardíaca, o aumento do volume sistólico é de apenas 10% a 35% e os maiores valores são observados em pessoas treinadas (Fig. 19.17). Em corredores de longa distância bem treinados, cujo débito cardíaco pode alcançar de seis a sete vezes o nível de repouso, o volume sistólico atinge aproximadamente duas vezes o valor de repouso.



Na clínica

O tamanho (crescimento) do músculo cardíaco está diretamente relacionado com a quantidade de trabalho que lhe é imposta. Durante o desenvolvimento e no exercício de resistência (endurance), o crescimento cardíaco é alcançado em uma relação constante entre a pressão arterial sistólica e a razão entre a espessura da parede ventricular e o raio da câmara ventricular. Uma medição ecocardiográfica utilizada para distinguir a hipertrofia fisiológica da hipertrofia patológica é a espessura relativa da parede ventricular (razão entre a espessura da parede ventricular e o raio da câmara). Na hipertrofia fisiológica, a massa e o raio do ventrículo esquerdo aumentam proporcionalmente, de modo que a espessura relativa da parede ventricular não apresenta variação significativa. Constituem exemplos de hipertrofia fisiológica os atletas de endurance e as mulheres grávidas, nos quais ocorre o aumento do ventrículo esquerdo com uma sobrecarga de volume sem alteração na espessura relativa da parede ventricular. Em animais experimentais, a hipertrofia fisiológica está associada ao aumento do diâmetro arteriolar. Além disso, a densidade capilar aumenta proporcionalmente ao grau de hipertrofia, ao contrário da situação observada na hipertrofia patológica, na qual pode ocorrer a redução da densidade capilar (rarefação). Nem a fibrose miocárdica nem o desarranjo do alinhamento das fibras musculares são detectados na hipertrofia fisiológica, ao contrário dos achados da hipertrofia patológica.

Portanto, o aumento do débito cardíaco observado durante o exercício está correlacionado principalmente com o aumento da frequência cardíaca. Se os barorreceptores são denervados, as respostas do débito cardíaco e da frequência cardíaca ao exercício são pequenas em comparação com as de pessoas com barorreceptores normalmente inervados. Entretanto, com a denervação cardíaca total, o exercício ainda aumenta o débito cardíaco como em pessoas normais. Esse aumento do débito cardíaco ocorre principalmente por meio de um volume sistólico elevado. Entretanto, se um antagonista do receptor β -adrenérgico for administrado a um cão com o coração denervado, o desempenho no exercício é prejudicado. O antagonista do receptor β -adrenérgico evita a aceleração cardíaca e a maior contratilidade causada pelas catecolaminas circulantes. Portanto, o aumento do débito cardíaco necessário para um desempenho máximo no exercício é limitado.

Retorno Venoso

Além da contribuição da constrição dos vasos de capacitância mediada pelo sistema nervoso simpático tanto em partes do corpo que se exercitam quanto naquelas que não se exercitam, o retorno venoso é auxiliado pela ação de bombeamento dos músculos esqueléticos ativos e dos músculos da respiração (veja também os Caps. 21 e 24). Os músculos que se contraem intermitentemente comprimem as veias que os atravessam. Como as válvulas venosas estão orientadas para o coração, o músculo em contração bombeia o sangue de volta para o átrio direito (veja o Cap. 17). No exercício, o fluxo do sangue venoso para o coração é auxiliado também pelas respirações mais profundas e frequentes que aumentam o gradiente de pressão entre as veias do abdome e do tórax (a pressão intratorácica torna-se mais negativa durante o exercício).

Em humanos, os reservatórios de sangue não contribuem muito para o volume sanguíneo circulante. Na verdade, o volume sanguíneo costuma ser ligeiramente reduzido durante o exercício, conforme evidenciado por um aumento na proporção de hematócrito. Essa redução do volume sanguíneo é causada pela perda externa de água através do suor e pela ventilação aumentada, bem como pelo deslocamento de fluido para os músculos em contração. Entretanto, a perda de fluido é compensada de várias maneiras. A perda de fluido do compartimento vascular para os músculos em contração eventualmente atinge um platô à medida que a pressão do fluido intersticial sobe e se contrapõe ao aumento da pressão hidrostática nos capilares do músculo ativo. A perda de fluido é parcialmente compensada pelo movimento de fluido das regiões esplâncnicas e dos músculos inativos para a corrente sanguínea. Esse influxo de fluido resulta de (1) uma redução da pressão hidrostática nos capilares desses tecidos e de (2) um aumento na osmolaridade plasmática devido ao

deslocamento das moléculas osmoticamente ativas dos músculos em contração para o sangue. A redução da formação de urina pelos rins também contribui para a conservação de água no corpo.

O grande volume de sangue venoso que retorna para o coração é bombeado com tanta eficácia através dos pulmões e para a aorta que a P_v permanece essencialmente constante. Assim, o mecanismo de Frank-Starling das fibras com um maior comprimento inicial não explica o maior volume sistólico durante o exercício moderado. As radiografias de pessoas em repouso e durante o exercício revelam uma redução no tamanho do coração durante o exercício. Entretanto, durante o exercício de intensidade máxima ou quase máxima, a pressão do átrio direito e o volume diastólico final ventricular aumentam, e o mecanismo de Frank-Starling contribui para o aumento do volume sistólico durante um exercício muito vigoroso.

Acoplamento entre o Coração e os Vasos durante o Exercício

Em uma pessoa saudável (destreinada) e ativa, os mecanismos anteriormente descritos aumentam em quatro a cinco vezes o débito cardíaco durante o exercício vigoroso (Fig. 19.18). O aumento do débito cardíaco é o meio fundamental de fornecimento de mais O_2 para os músculos em exercício (Fig. 19.17). Durante o exercício, a curva da função cardíaca reflete o aumento do volume sistólico (até $\approx 1,5$ vez) e da frequência cardíaca (até ≈ 3 vezes). A curva da função vascular durante o exercício dinâmico reflete um acentuado declínio da resistência periférica (alteração na inclinação da curva) e o aumento da pressão média de enchimento circulatório (alteração na interseção), o que resulta do aumento da constrição venosa (tônus) na “bomba” do músculo esquelético e na “bomba” respiratória. Em tais condições, o sistema cardiovascular é capaz de operar em um novo ponto (ponto B da Fig. 19.18), no qual o débito cardíaco aumenta enquanto a pressão de enchimento pouco se altera. A análise gráfica (Fig. 19.18) mostra que, sem as variações sistêmicas da função vascular, mesmo um coração batendo forte e rápido conseguiria produzir apenas um pequeno aumento do débito cardíaco.

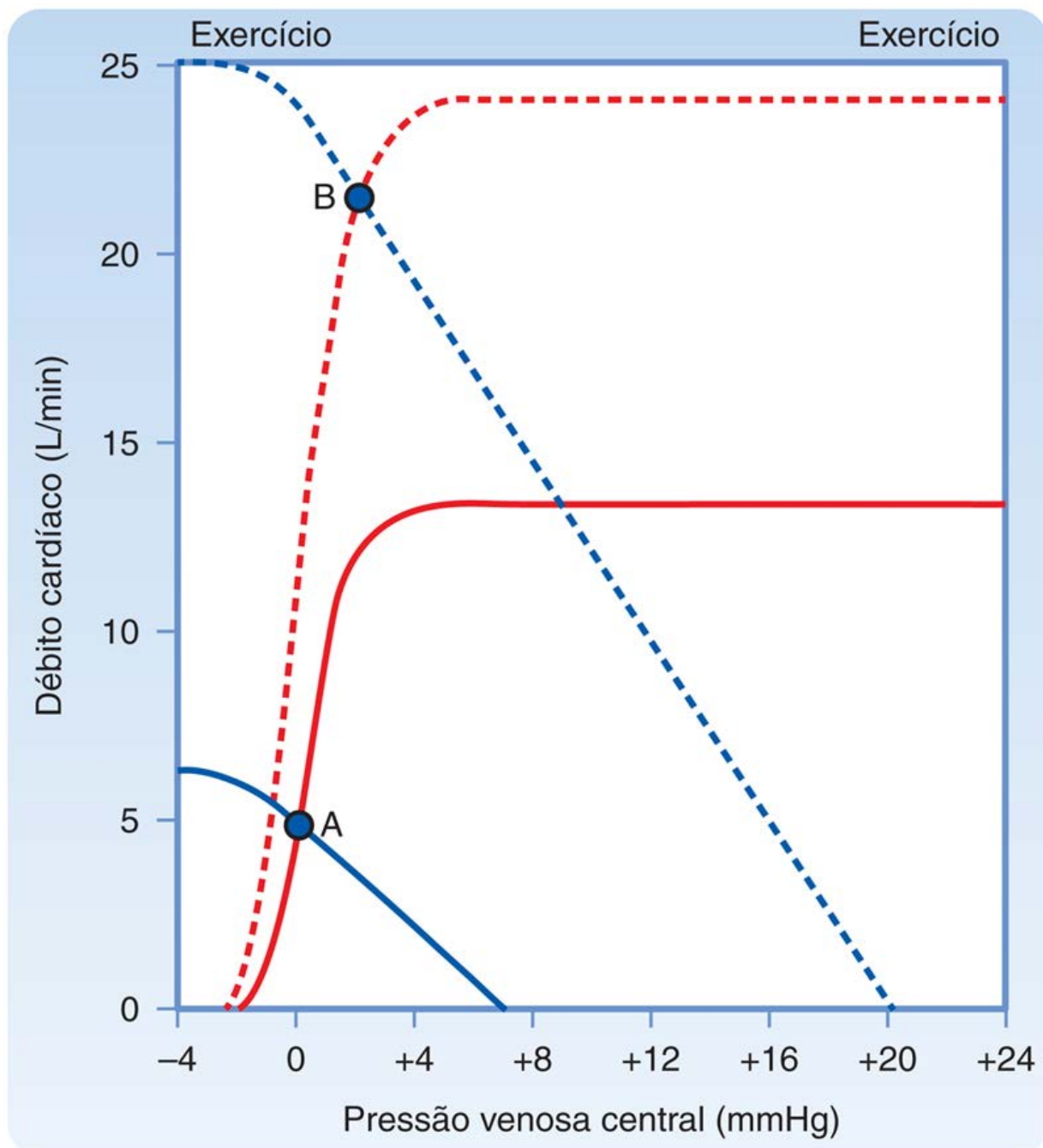


FIG. 19.18 As curvas das funções cardíaca e vascular apresentam grandes variações durante o exercício intenso, o que permite que o débito cardíaco aumente de quatro a cinco vezes. O ponto operacional do sistema cardiovascular desloca-se do ponto A para o B. A curva da função cardíaca durante o exercício intenso é resultante do aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico e da contratilidade. A curva da função vascular reflete a resistência periférica total muito reduzida e a pressão circulatória média elevada. No novo ponto operacional (ponto B), o débito cardíaco aumenta mais de quatro vezes, mas a pressão de enchimento é apenas ligeiramente maior.

Pressão Arterial

Se o exercício envolver uma grande proporção da musculatura corporal, como na corrida ou na natação, a redução da resistência vascular total pode ser considerável. Todavia, a pressão arterial começa a subir quando o exercício se inicia e o aumento da pressão arterial é aproximadamente paralelo à intensidade do exercício realizado (Fig. 19.17). Portanto, o aumento do débito cardíaco é proporcionalmente maior do que a redução da RPT. A vasoconstrição produzida nos tecidos inativos pelo sistema nervoso simpático (e, até certo ponto, pela liberação de catecolaminas da medula adrenal) é importante para a manutenção da pressão arterial normal ou elevada. A simpatectomia ou o bloqueio das fibras nervosas simpáticas adrenérgicas induzido por fármacos reduz a pressão arterial (hipotensão) durante o exercício.

A atividade neural simpática também provoca vasoconstrição na musculatura esquelética ativa quando outros músculos são recrutados. Em experimentos em que uma perna já está trabalhando em níveis máximos quando a outra começa a trabalhar, o fluxo sanguíneo diminui na perna que começou a trabalhar primeiro. Além disso, os níveis sanguíneos de norepinefrina sobem significativamente durante o exercício, e a maior parte da norepinefrina é liberada dos nervos simpáticos para os músculos ativos.

À medida que a temperatura corporal aumenta durante o exercício, os vasos cutâneos dilatam-se em resposta à estimulação térmica do centro regulador de calor no hipotálamo, e a RPT cai ainda mais. Essa redução da RPT diminuiria a pressão arterial se não fosse pelo débito cardíaco aumentado e pela constrição das arteríolas nos tecidos renais e esplâncnicos, entre outros.

Em geral, a P_a eleva-se durante o exercício em decorrência do aumento do débito cardíaco. Entretanto, o efeito do débito cardíaco aumentado é compensado pela redução geral da RPT, e a pressão arterial média apresenta apenas ligeiro aumento. A vasoconstrição nos leitos vasculares inativos ajuda a manter a pressão arterial normal para a perfusão adequada dos tecidos ativos. A P_a efetiva alcançada durante o exercício, portanto, representa um equilíbrio entre o débito cardíaco e a RPT (veja o [Cap. 17](#)). A pressão sistólica normalmente aumenta mais do que a pressão diastólica, o que resulta no aumento da pressão de pulso ([Fig. 19.17](#)). A maior pressão de pulso é essencialmente atribuída a um maior volume sistólico, mas também a uma ejeção mais rápida do sangue pelo ventrículo esquerdo e ao escoamento periférico diminuído durante o breve período de ejeção ventricular (veja também o [Cap. 17](#)).

Exercício Intenso

Durante o exercício exaustivo, os mecanismos compensatórios começam a falhar. A frequência cardíaca atinge um nível máximo de aproximadamente 180 bpm e o volume sistólico alcança um platô. A frequência cardíaca pode então diminuir, resultando na queda da pressão arterial. Em geral, a pessoa que está se exercitando também se desidrata. A atividade vasoconstritora simpática supera a influência vasodilatadora sobre os vasos da pele, de modo que a taxa de perda de calor diminui. A temperatura do corpo normalmente é elevada durante o exercício. Uma redução da perda de calor por meio da vasoconstrição cutânea pode levar a temperaturas corporais muito altas e a um desconforto agudo durante o exercício intenso. O pH dos tecidos e do sangue diminui em consequência da maior produção de ácido lático e CO_2 . O pH reduzido pode ser um fator-chave que determina a quantidade máxima de exercício que um determinado indivíduo pode tolerar. A dor muscular, uma sensação subjetiva de exaustão, e a perda da vontade de continuar determinam a tolerância ao exercício. O diagrama da [Figura 19.19](#) resume os efeitos neurais e locais do exercício sobre o sistema cardiovascular.

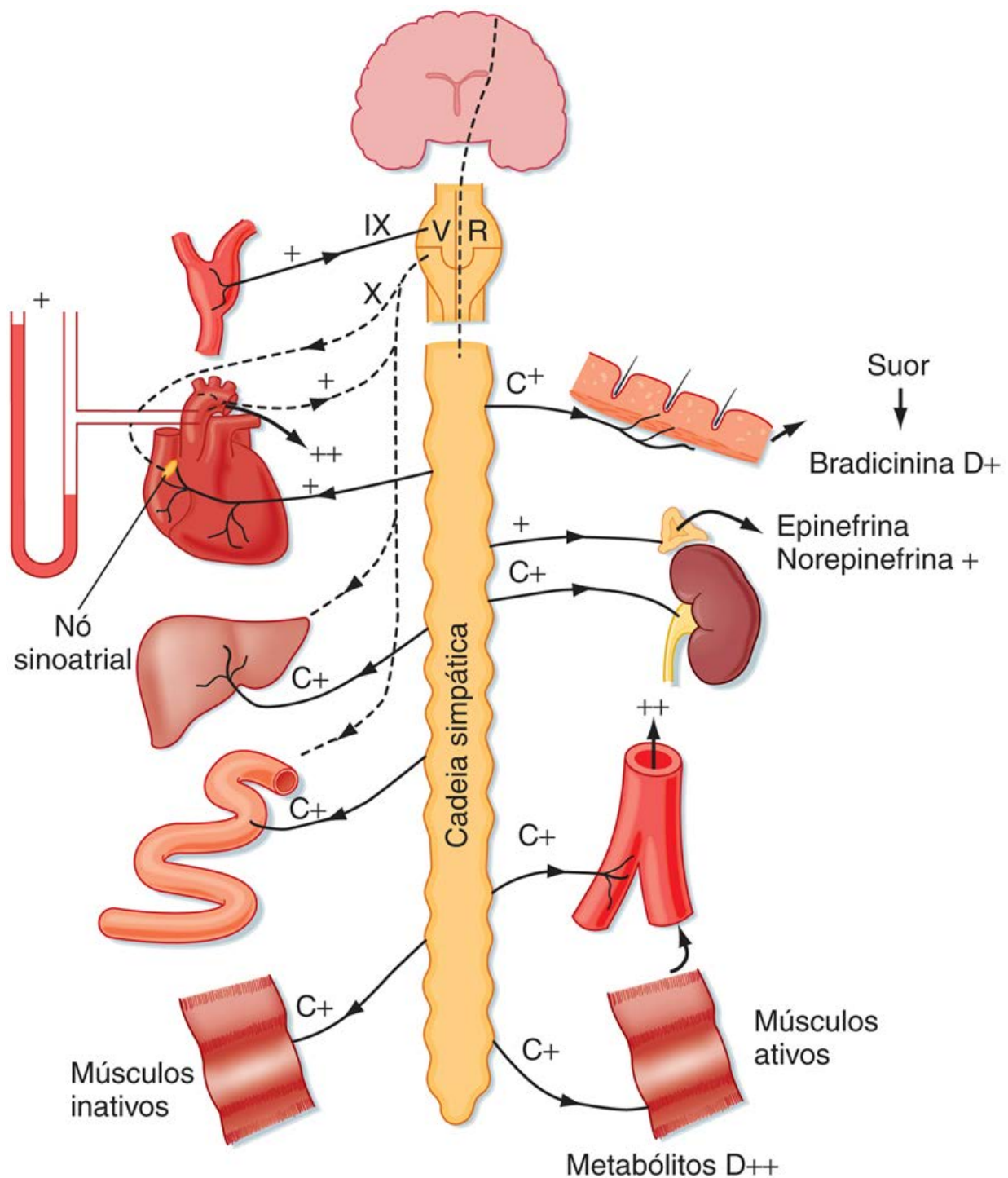


FIG. 19.19 Ajustes cardiovasculares durante o exercício. Os sinais de mais indicam o aumento da atividade; e os sinais de menos, a redução da atividade. C, atividade vasoconstritora; D, atividade vasodilatadora; IX, nervo glossofaríngeo; VR, região vasomotora; X, nervo vago.

Recuperação Pós-Exercício

Quando o exercício cessa, a frequência e o débito cardíaco diminuem rapidamente: A ativação simpática do coração é essencialmente interrompida. Por outro lado, a RPT permanece baixa por algum tempo depois que o exercício cessa, presumivelmente devido ao acúmulo de metabólitos vasodilatadores nos músculos durante o período de exercício. Como resultado do débito cardíaco reduzido e da persistência da vasodilatação muscular, a pressão arterial cai por breves períodos, geralmente abaixo dos níveis pré-exercício. A pressão arterial é, então, estabilizada nos níveis normais pelos reflexos barorreceptores.

Limites de Desempenho no Exercício

Os dois principais fatores que limitam o desempenho muscular em humanos são a taxa de uso de O_2 pelos músculos e o fornecimento de O_2 aos músculos. Entretanto, o uso de O_2 provavelmente não é um fator fundamental. Durante o exercício, o consumo máximo de O_2 ($VO_{2\text{máx}}$) por um grande percentual da massa muscular do corpo permanece inalterada e aumenta ligeiramente quando outros músculos são ativados. De fato, durante o exercício de uma grande massa muscular, como no ciclismo vigoroso, a adição do exercício bilateral de braço sem alteração do esforço de pedalar produz apenas um

pequeno aumento do débito cardíaco e do $\text{VO}_2\text{máx}$. Entretanto, o exercício adicional de braço diminui o fluxo sanguíneo para as pernas. Essa vasoconstrição centralmente mediada (reflexo barorreceptor) durante o débito cardíaco máximo impede a queda da pressão arterial que, do contrário, seria causada pela vasodilatação metabolicamente induzida nos músculos ativos. Se o consumo de O_2 pelos músculos fosse um fator limitante significativo, o recrutamento de mais músculos em contração implicaria o consumo de muito mais O_2 para atender à maior necessidade de O_2 .

A limitação do fornecimento de O_2 poderia ser causada pela oxigenação inadequada do sangue nos pulmões ou pela limitação do fornecimento de sangue carregado de oxigênio para os músculos. A falha da oxigenação completa do sangue pelos pulmões pode ser descartada porque, mesmo com o exercício mais extremo realizado ao nível do mar, o sangue arterial está totalmente saturado de O_2 . Portanto, a liberação de O_2 para os músculos ativos (ou o fluxo sanguíneo, uma vez que o conteúdo de O_2 no sangue arterial é normal) parece ser o fator limitante do desempenho muscular. Essa limitação poderia ser causada pela incapacidade de elevar o débito cardíaco acima de um nível crítico. Essa incapacidade, por sua vez, é causada por uma limitação do volume sistólico, uma vez que a frequência cardíaca atinge níveis máximos antes que o $\text{VO}_2\text{máx}$ seja atingido. Portanto, o fator limitante do desempenho muscular é a capacidade de bombeamento do coração.

Treinamento e Condicionamento Físicos

A resposta do sistema cardiovascular ao exercício regular consiste em aumentar a sua capacidade de fornecer O_2 para os músculos ativos e melhorar a capacidade dos músculos em utilizar o O_2 . O $\text{VO}_2\text{máx}$ varia de acordo com o nível de condicionamento físico. O treinamento aumenta progressivamente o $\text{VO}_2\text{máx}$, que atinge um platô no nível mais alto de condicionamento. Os atletas altamente treinados têm uma frequência cardíaca de repouso mais baixa, um volume sistólico mais elevado e uma resistência periférica menor do que antes do treinamento ou após o descondicionamento. A frequência cardíaca de repouso mais baixa é causada por um tônus vagal mais elevado e um tônus simpático reduzido. Durante o exercício, a frequência cardíaca máxima de uma pessoa treinada é a mesma de uma pessoa não treinada, mas é alcançada em um nível mais intenso de exercício. Além disso, uma pessoa treinada apresenta baixa resistência vascular nos músculos. Se a pessoa exercita uma perna regularmente por um período prolongado e não exercitar a outra, a resistência vascular é mais baixa e o VO_2 é mais elevado na perna “treinada” do que na perna “destreinada”.

O condicionamento físico está associado também à maior extração de O_2 do sangue (maior diferença arteriovenosa de O_2) pelos músculos. Com o treinamento de longo prazo, a densidade capilar da musculatura esquelética aumenta. Além disso, o aumento do número de arteríolas pode explicar a redução da resistência vascular nos músculos. O número de mitocôndrias aumenta, assim como o número de enzimas oxidativas nas mitocôndrias. Além disso, os níveis de atividade da adenosina trifosfatase (ATPase), da mioglobina e das enzimas envolvidas no metabolismo lipídico aumentam em resposta ao condicionamento físico.



Na clínica

O treinamento de resistência (endurance), como a corrida ou a natação, aumenta o volume ventricular esquerdo sem aumentar a espessura da parede ventricular esquerda. Por outro lado, os exercícios de força, como o levantamento de peso, aumentam a espessura da parede ventricular esquerda (hipertrofia) com pouco efeito sobre o volume ventricular. Entretanto, esse aumento da espessura da parede é pequeno em relação àquele observado na hipertensão crônica, na qual a pós-carga é persistentemente elevada devido à alta resistência periférica.

Hemorragia

O sistema cardiovascular é o principal sistema afetado na pessoa que perdeu grande quantidade de sangue. As pressões arteriais sistólica, diastólica e de pulso diminuem, e o pulso arterial torna-se rápido e fraco. As veias cutâneas colapsam e se enchem lentamente quando comprimidas centralmente. A pele fica pálida, úmida e ligeiramente cianótica. A respiração é acelerada, podendo ser superficial ou profunda.

Curso das Alterações na Pressão Arterial

O débito cardíaco diminui em consequência da perda de sangue. A quantidade de sangue removido para uma doação é de aproximadamente 10% do volume sanguíneo total; essa remoção de sangue é bem tolerada e a pressão arterial média pouco se altera. O mesmo não ocorre quando quantidades maiores são perdidas a partir da circulação. A [Figura 19.19](#) ilustra as alterações na P_a provocadas pela hemorragia aguda. Se sangue suficiente for retirado rapidamente para diminuir a P_a para 50 mmHg, a pressão tende a subir espontaneamente para o nível de controle nos 20 ou 30 minutos seguintes. Em algumas pessoas (curva A na [Fig. 19.20](#)), essa tendência continua e a pressão normal é recuperada em algumas horas. Em outras (curva B na [Fig. 19.20](#)), a pressão sobe inicialmente depois que a hemorragia cessa e, em seguida, começa a cair e assim continua em ritmo acelerado até que ocorra a morte. Essa deterioração progressiva da função cardiovascular é denominada choque hemorrágico. Em algum momento após a hemorragia, a deterioração do sistema cardiovascular torna-se

irreversível. É possível evitar a morte em pacientes com choque hemorrágico apenas temporariamente com o auxílio de qualquer terapia conhecida, incluindo transfusões maciças de sangue de doadores.

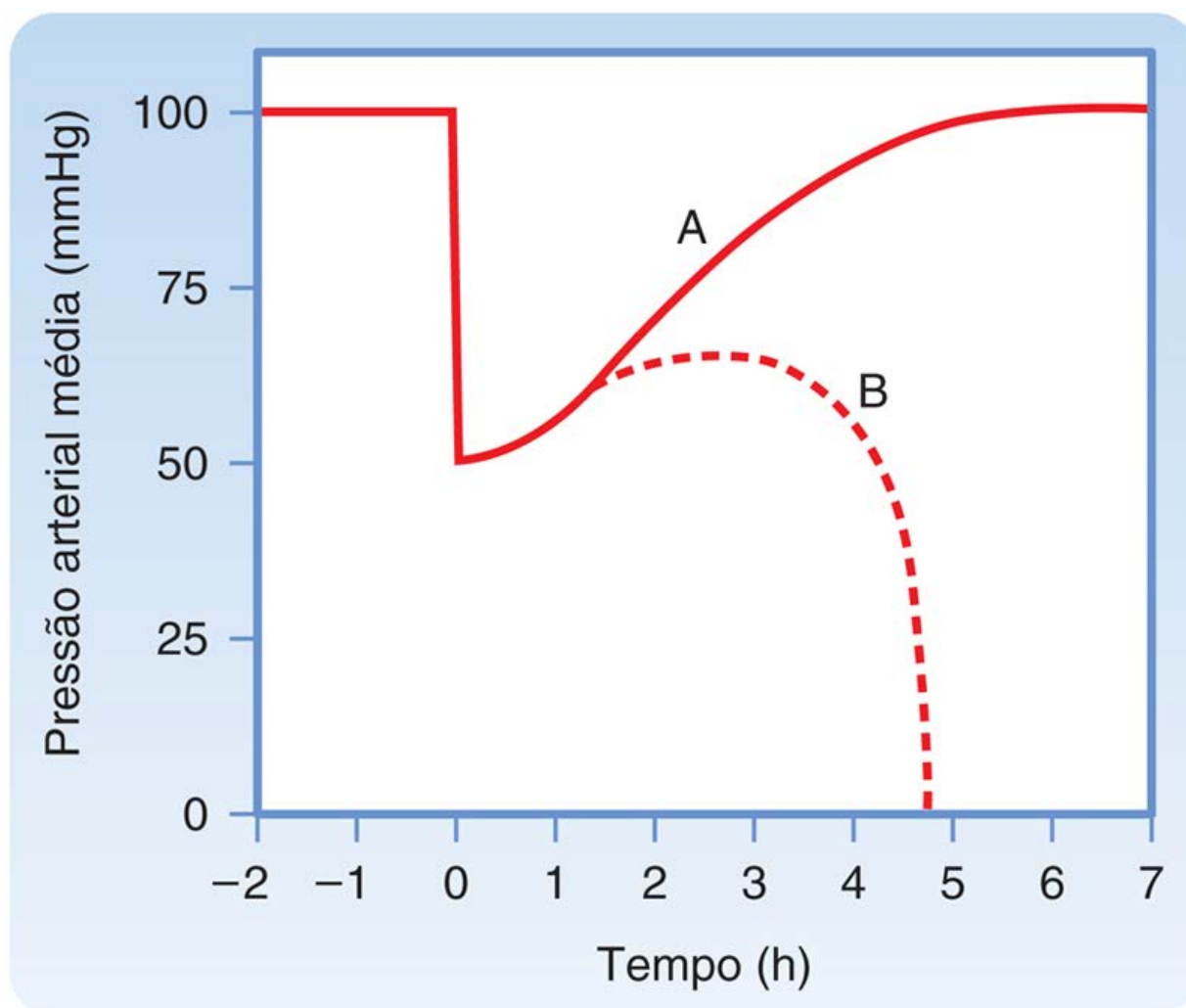


FIG. 19.20 Alterações da Pressão Arterial Média após Hemorragia Rápida. No tempo 0, a rápida perda de sangue provoca a queda da pressão arterial média para 50 mmHg. Após um período em que a pressão começa a retornar em direção ao nível controle, algumas pessoas continuam a melhorar (curva A) até que a pressão controle é restabelecida. Entretanto, existem pessoas em que a pressão começa a cair (curva B) até que ocorra a morte.

Mecanismos Compensatórios

As variações da pressão arterial imediatamente após uma perda aguda de sangue (Fig. 19.20) indica que determinados mecanismos compensatórios devem estar em operação. Qualquer mecanismo que eleve a pressão arterial ao seu nível normal em resposta a uma redução pressórica é designado como um mecanismo de retroalimentação negativa. Esse mecanismo é denominado negativo porque a direção da alteração pressórica secundária é oposta à da alteração inicial após a perda aguda de sangue. Desencadeiam-se as seguintes respostas de retroalimentação negativa: (1) reflexos barorreceptores, (2) reflexos quimiorreceptores, (3) repostas de isquemia cerebral, (4) reabsorção de fluidos teciduais, (5) liberação de substâncias vasoconstritoras endógenas, e (6) conservação renal de sódio e água.

Reflexos Barorreceptores

As reduções da P_a e da pressão de pulso durante a hemorragia diminuem a estimulação dos barorreceptores nos seios carotídeos e no arco aórtico (veja o Cap. 18). Desse modo, desencadeiam-se várias respostas cardiovasculares, todas com tendência a restaurar a pressão arterial ao nível normal. Essas respostas incluem a redução do tônus vagal e o aumento do tônus simpático, a elevação da frequência cardíaca e o aumento da contratilidade do miocárdio.

O tônus simpático elevado produz também uma venoconstrição generalizada, que tem as mesmas consequências hemodinâmicas que a transfusão de sangue (Fig. 19.19). A ativação simpática comprime determinados reservatórios de sangue. Essa vasoconstrição age como uma autotransfusão de sangue para a circulação. Em humanos, os ramos cutâneos, pulmonar e hepático dos vasos constituem os principais reservatórios sanguíneos.

A constrição arteriolar generalizada é uma resposta proeminente à estimulação reduzida dos barorreceptores durante a hemorragia. O aumento reflexo da resistência periférica minimiza a queda da pressão arterial causada pela redução do débito cardíaco. A Figura 19.21 mostra o efeito de uma perda sanguínea de 8% sobre a pressão aórtica média. Quando

ambos os nervos vagos foram cortados para eliminar a influência dos barorreceptores do arco aórtico e somente os barorreceptores dos seios carotídeos permaneceram em operação (Fig. 19.21A), essa hemorragia reduziu em 14% a pressão aórtica média. Essa alteração pressórica não diferiu de forma significativa da queda de pressão (12%) provocada pela mesma hemorragia antes da vagotomia (não mostrada). Quando os seios carotídeos foram denervados e os reflexos barorreceptores aórticos permaneceram intactos, a perda de 8% de sangue reduziu em 38% a pressão aórtica média (Fig. 19.21B). Portanto, os barorreceptores dos seios carotídeos foram mais eficazes do que os barorreceptores aórticos para atenuar a queda pressórica. Entretanto, quando ambos os conjuntos de vias barorreceptoras aferentes foram interrompidos (Fig. 19.21C), uma perda sanguínea de 8% resultou em uma redução de 48% na pressão arterial.

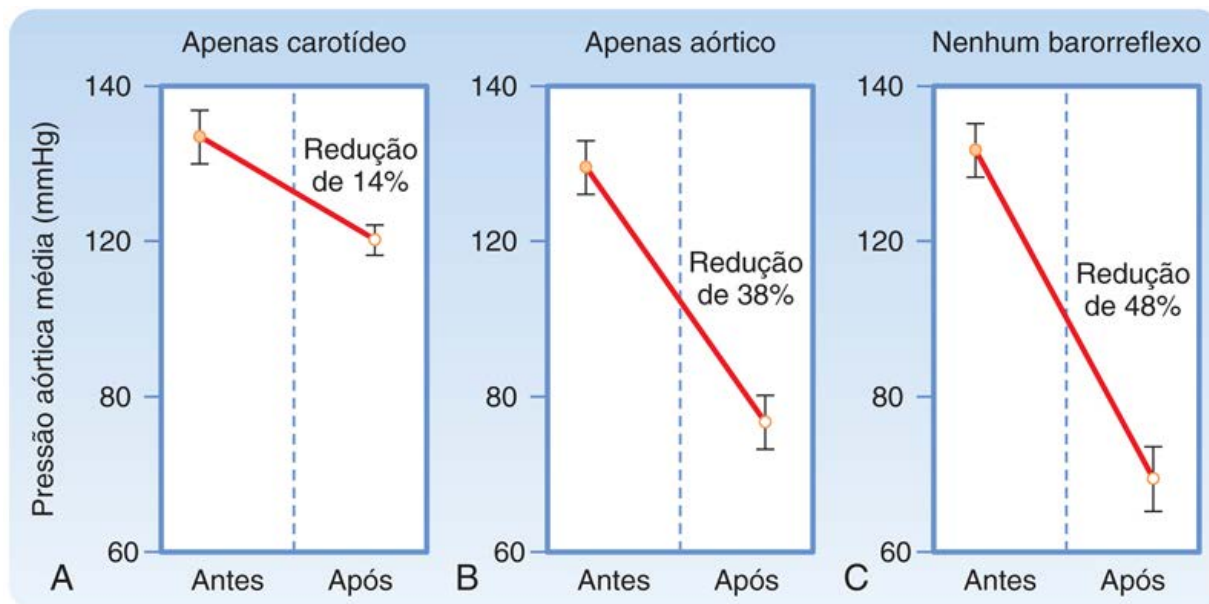


FIG. 19.21 Alterações da Pressão Aórtica Média em Resposta a uma Perda Sanguínea de 8% em Três Condições. A, Os barorreceptores dos seios carotídeos estavam intactos e os reflexos aórticos foram interrompidos. B, Os reflexos aórticos estavam intactos e os reflexos dos seios carotídeos foram interrompidos. C, Todos os reflexos sinoaórticos foram abolidos. (Dados extraídos de Shepherd JT. *Circulation*. 1974;50:418. Derivado dos dados de Edis AJ. *Am J Physiol*. 1971;221:1352.)

A constrição arteriolar é generalizada durante a hemorragia, mas não uniforme. A vasoconstrição é mais pronunciada nos leitos vasculares cutâneos, da musculatura esquelética e esplâncnicos, e leve ou inexistente na circulação cerebral e na circulação coronária em resposta à hemorragia. Em muitos casos, a resistência vascular cerebral e a resistência vascular coronária são reduzidas. O débito cardíaco reduzido é redistribuído de modo a favorecer o fluxo pelo encéfalo e pelo coração.

Nos estádios iniciais de uma hemorragia leve a moderada, a resistência renal sofre apenas ligeira alteração. A tendência da maior atividade simpática em contrair os vasos renais é contrabalançada por mecanismos autorreguladores (veja os Caps. 18 e 35). Em uma hemorragia mais prolongada e grave, no entanto, a vasoconstrição renal torna-se intensa.

As vasoconstrições renal e esplâncnica durante a hemorragia são menos graves no coração e no encéfalo. Entretanto, se persistirem por muito tempo, essas constrições podem ser prejudiciais. Em geral, os pacientes sobrevivem ao período hipotensivo agudo de uma hemorragia prolongada e grave, e só morrem vários dias depois em decorrência da insuficiência renal causada pela isquemia renal. A isquemia intestinal também pode ter efeitos muito importantes. Por exemplo, pode ocorrer sangramento intestinal e extensa descamação da mucosa após algumas horas de hipotensão hemorrágica. Além disso, o fluxo esplâncnico reduzido provoca o inchaço das células centrilobulares do fígado. A consequente obstrução dos sinusoides hepáticos provoca a elevação da pressão venosa portal e essa resposta intensifica a perda de sangue intestinal.

Reflexos Quimiorreceptores

A redução da pressão arterial para abaixo de aproximadamente 60 mmHg não provoca quaisquer respostas adicionais dos reflexos barorreceptores, uma vez que esse nível de pressão constitui o limiar de estimulação (veja o Cap. 18). Entretanto, a pressão arterial baixa pode estimular os quimiorreceptores periféricos, visto que um inadequado fluxo sanguíneo local leva à hipoxia do tecido quimiorreceptor. A excitação dos quimiorreceptores pode aumentar a já existente vasoconstrição periférica provocada pelos reflexos barorreceptores. Além disso, a estimulação respiratória auxilia o retorno venoso por meio do mecanismo auxiliar de bombeamento anteriormente descrito (veja também o Cap. 24).

Isquemia Cerebral

Quando a pressão arterial cai abaixo de aproximadamente 40 mmHg em decorrência de perda de sangue, a consequente isquemia cerebral ativa o sistema simpatoadrenal. A descarga dos nervos simpáticos é várias vezes maior do que a atividade neural máxima que ocorre quando a estimulação dos barorreceptores cessa. A vasoconstrição e o aumento da

contratilidade do miocárdio podem ser pronunciados. Em graus mais elevados de isquemia cerebral, no entanto, os centros vagais também são ativados. A consequente bradicardia agrava a hipotensão que iniciou a isquemia cerebral.

Reabsorção de Fluidos Teciduais

A hipotensão arterial, a constrição arteriolar e a pressão venosa reduzida durante a hipotensão hemorrágica provocam a queda da pressão hidrostática dos capilares. O equilíbrio dessas forças promove a reabsorção efetiva do fluido intestinal no compartimento vascular (veja o [Cap. 17](#)). A [Figura 19.22](#) ilustra a rapidez dessa resposta. Quando 45% do volume sanguíneo estimado é removido no decorrer de 30 minutos, a pressão arterial média cai rapidamente e, em seguida, é em grande parte restabelecida até quase ao nível controle. A pressão coloidosmótica do plasma cai acentuadamente durante o sangramento e continua a cair de modo mais gradual por várias horas. A redução da pressão coloidosmótica reflete a diluição do sangue pelos fluidos teciduais que contêm pouca proteína.

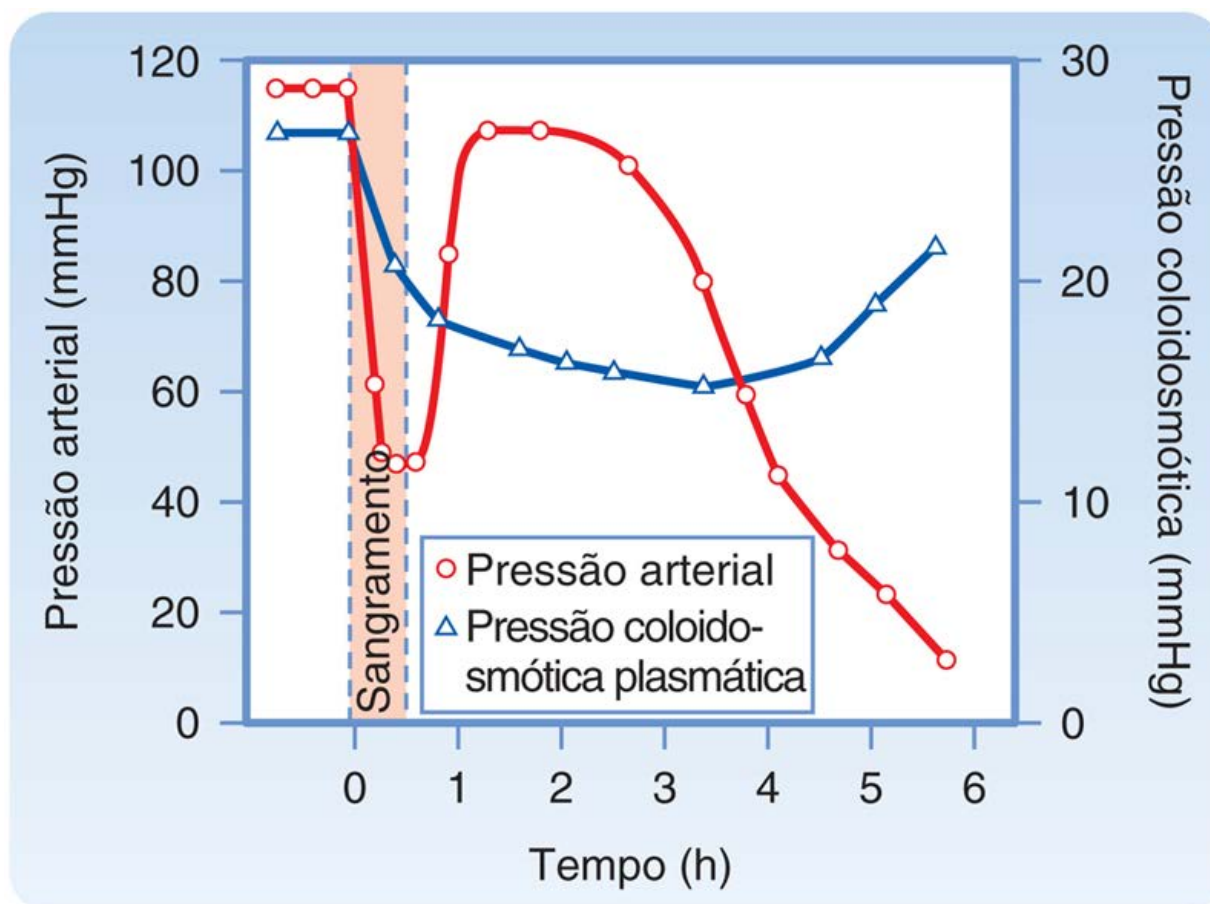


FIG. 19.22 Alterações da pressão arterial e da pressão coloidosmótica do plasma em resposta à retirada de 45% do volume estimado de sangue no decorrer de um período de 30 minutos, com início no tempo 0. (Redesenhado de Zweifach BW. *Anesthesiology*; 1974;41:157.)

Quantidades consideráveis de fluido podem, portanto, ser atraídas para a circulação durante a hemorragia. Os capilares podem reabsorver aproximadamente 0,25 mL de fluido por minuto por quilograma de peso corporal. Assim, cerca de 1 L de fluido por hora pode ser autotransfusão dos espaços intersticiais para o sistema circulatório de uma pessoa normal após uma aguda perda de sangue. Quantidades substanciais de fluido podem deslocar-se lentamente do espaço intracelular para o espaço extracelular. Provavelmente, essa troca é mediada pela secreção de cortisol a partir do córtex adrenal em resposta à hemorragia. O cortisol é essencial para a restauração completa do volume plasmático após uma hemorragia.

Vasoconstritores Endógenos

As catecolaminas epinefrina e norepinefrina são liberadas pela medula adrenal em resposta aos mesmos estímulos que provocam a descarga generalizada do sistema nervoso simpático (veja o [Cap. 43](#)). Os níveis sanguíneos das catecolaminas são elevados durante e após uma hemorragia. Quando a perda de sangue é tal a ponto de reduzir a pressão arterial a 40 mmHg, o nível de catecolaminas aumenta até 50 vezes. A epinefrina provém quase exclusivamente da medula adrenal, enquanto a norepinefrina é originária tanto da medula adrenal quanto das terminações nervosas simpáticas periféricas. Essas substâncias humorais reforçam os efeitos da atividade nervosa simpática listados anteriormente.

A vasopressina (hormônio antidiurético), um potente vasoconstritor, é secretado pela glândula neuro-hipófise em resposta à hemorragia (veja os [Caps. 35 e 41](#)). A concentração plasmática de vasopressina eleva-se progressivamente à medida que a pressão arterial diminui ([Fig. 19.23](#)). Os receptores responsáveis pela liberação mais intensa de vasopressina

são os barorreceptores do arco aórtico e do seio carotídeo (pressão alta) e os receptores de estiramento no átrio esquerdo (pressão baixa).

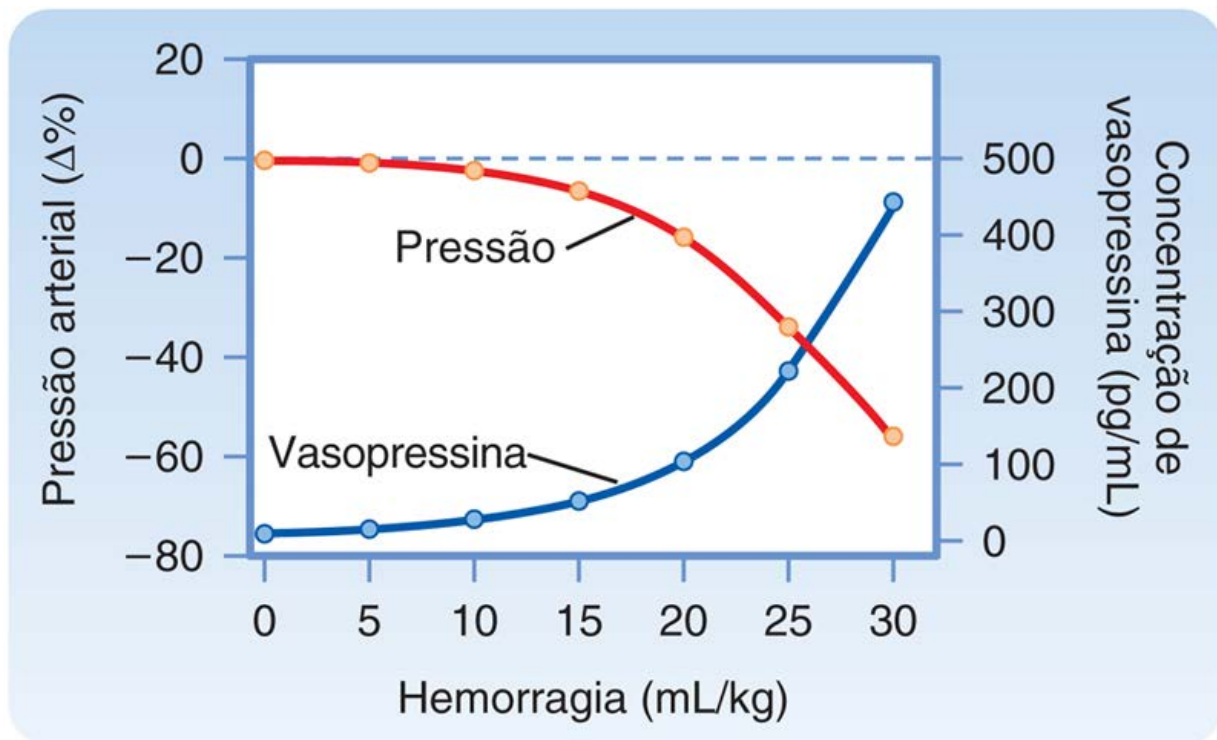


FIG. 19.23 Variações percentuais médias da pressão arterial e da concentração plasmática de vasopressina em resposta à perda de sangue. (Redesenhado de Shen YT, et al. *Circ Res.* 1991;68:1422.)

A perfusão renal reduzida durante a hipotensão hemorrágica leva à secreção de renina a partir do aparelho justaglomerular (veja o [Cap. 35](#)). Essa enzima age sobre uma proteína plasmática, o angiotensinogênio, para formar o decapeptídeo angiotensina I, que, por sua vez, é clivado pela enzima conversora de angiotensina, dando origem ao octapeptídeo ativo angiotensina II. A angiotensina II é um vasoconstritor muito poderoso.

Conservação Renal de Sódio e Água

Os fluidos e os eletrólitos são conservados pelos rins durante a hemorragia em resposta a vários estímulos, entre os quais o aumento da secreção de vasopressina, conforme observado anteriormente ([Fig. 19.23](#)), e a maior atividade nervosa simpática renal, que aumenta a reabsorção de NaCl pelo néfron (excreção reduzida). A pressão arterial mais baixa diminui a taxa de filtração glomerular, que também restringe a excreção de água e eletrólitos. Além disso, os níveis elevados de angiotensina II, conforme descrito anteriormente, estimulam a liberação de aldosterona a partir do córtex adrenal. A aldosterona, por sua vez, estimula a reabsorção de NaCl pelos néfrons. Consequentemente, a excreção de NaCl e água é reduzida (veja também o [Cap. 35](#)).

Mecanismos Descompensatórios

Ao contrário dos mecanismos de retroalimentação negativa, a hemorragia também desencadeia mecanismos latentes de retroalimentação positiva. Esses mecanismos exageram qualquer alteração primária iniciada pela perda de sangue. Especificamente, os mecanismos de retroalimentação positiva agravam a hipotensão induzida pela perda de sangue e tendem a produzir ciclos viciosos, podendo levar à morte.

Se o mecanismo de retroalimentação positiva resultará em um ciclo vicioso, isso vai depender do ganho desse mecanismo. O ganho é a relação entre a alteração secundária provocada por um determinado mecanismo e a alteração inicial propriamente dita. Um ganho superior a 1 induz um ciclo vicioso; um ganho inferior a 1, não. Consideremos um mecanismo de retroalimentação positiva com um ganho de 2. Se a P_a diminuísse 10 mmHg, um mecanismo de retroalimentação positiva com um ganho de 2 provocaria uma redução pressórica secundária de 20 mmHg, o que, por sua vez, provocaria uma redução ainda maior de 40 mmHg. Portanto, cada alteração induziria uma alteração subsequente duas vezes maior. Desse modo, a P_a cairia a uma taxa cada vez maior até que ocorresse a morte. Esse processo é descrito na curva B da [Figura 19.20](#).

Por outro lado, um mecanismo de retroalimentação positiva com um ganho de 0,5 também exagera qualquer alteração da P_a , mas tal alteração não levaria necessariamente à morte. Se a pressão arterial subitamente caísse 10 mmHg, um mecanismo de retroalimentação positiva provocaria uma queda adicional de 5 mmHg. Essa redução, por sua vez, provocaria ainda uma redução de 2,5 mmHg. O processo continuaria com valores cada vez menores até que a pressão arterial atingisse um valor de equilíbrio.

Alguns dos mecanismos de retroalimentação positiva mais importantes evidenciados durante a hemorragia são (1) insuficiência cardíaca, (2) acidose, (3) depressão do sistema nervoso central, (4) aberrações na coagulação sanguínea, e (5) depressão do sistema fagocitário mononuclear (SFM).^{*} Esses mecanismos são detalhados a seguir.

Insuficiência Cardíaca

Os deslocamentos das curvas de função ventricular para a direita, especialmente nos estádios finais do choque hemorrágico (Fig. 19.24), fornecem evidências de uma depressão progressiva da contratilidade do miocárdio durante a hemorragia.

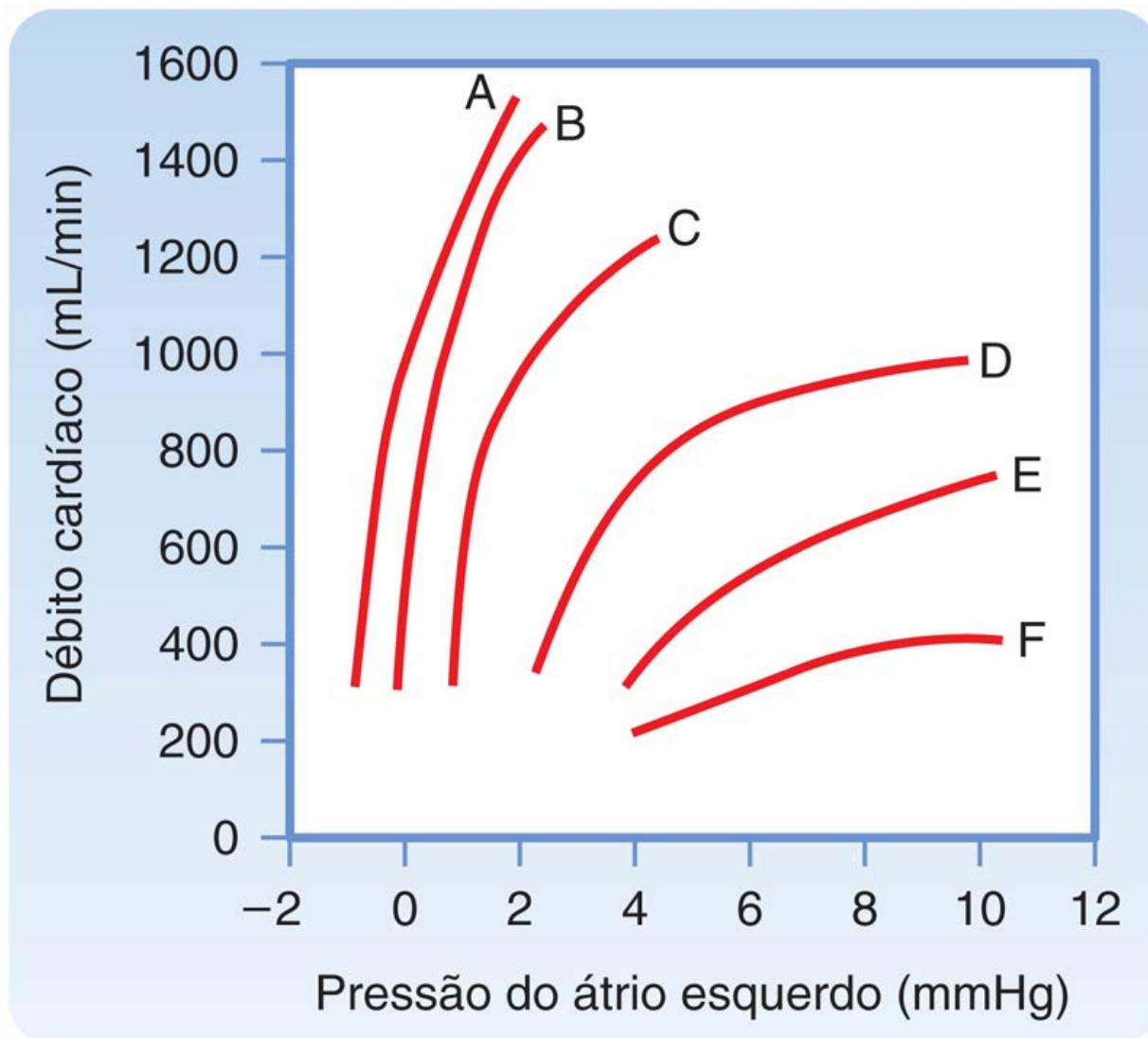


FIG. 19.24 Curvas da Função Ventricular do Ventrículo Esquerdo durante o Curso do Choque Hemorrágico. A curva A representa a curva da função controle; as curvas B a F representam o tempo após a hemorragia: 117 minutos (curva B), 247 minutos (curva C), 280 minutos (curva D), 295 minutos (curva E) e 310 minutos (curva F). (Redesenhado de Crowell JW, Guyton AC. *Am J Physiol.* 1962;203:248.)

A hipotensão induzida pela hemorragia reduz o fluxo sanguíneo coronário e, assim, deprime a função ventricular. A consequente redução do débito cardíaco diminui ainda mais a pressão arterial, um exemplo clássico de mecanismo de retroalimentação positiva. Além disso, a redução do fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos leva a um acúmulo de metabólitos vasodilatadores que diminui a resistência periférica e, desse modo, agravam a queda da pressão arterial.

Acidose

O fluxo sanguíneo inadequado durante a hemorragia afeta o metabolismo de todas as células. O fornecimento reduzido de O_2 para as células acelera a produção tecidual de ácido lático e de outros metabólitos ácidos. Além disso, a função renal comprometida impede uma adequada excreção do excesso de H^+ , resultando em acidose metabólica generalizada. O consequente efeito depressor da acidose sobre o coração, por sua vez, reduz ainda mais a perfusão tecidual, o que agrava a acidose metabólica. A acidose reduz também a reatividade do coração e dos vasos de resistência às catecolaminas liberadas por via neural e circulantes, intensificando, desse modo, a hipotensão.

Depressão do Sistema Nervoso Central

A hipotensão no choque reduz o fluxo sanguíneo encefálico. Graus moderados de isquemia cerebral induzem uma pronunciada estimulação nervosa simpática do coração, arteríolas e veias, conforme observado anteriormente. Na hipotensão grave, no entanto, os centros cardiovasculares localizados no tronco encefálico eventualmente ficam deprimidos em decorrência do inadequado fluxo sanguíneo encefálico. A resultante perda de tônus simpático, então, reduz o débito cardíaco e a resistência periférica. A consequente redução da P_a por sua vez, intensifica a inadequada perfusão encefálica.

Opioides endógenos, como as encefalinas e as β -endorfinas, podem ser liberados para dentro da substância encefálica e para a circulação em resposta aos mesmos estresses que provocam o choque circulatório. Os opioides são armazenados juntamente com as catecolaminas nos grânulos secretores da medula adrenal e nos terminais nervosos simpáticos, e liberados juntos em resposta ao estresse. Estímulos semelhantes provocam a liberação de β -endorfina e do hormônio adrenocorticotrópico pela glândula adeno-hipófise. Os opioides deprimem os centros do tronco encefálico que medeiam algumas das adaptações autonômicas compensatórias à perda de sangue, à endotoxemia e a outros tipos de estresse causadores de choque. Por outro lado, o antagonista opioide naloxona melhora a função cardiovascular e as taxas de sobrevivência em várias formas de choque.

Aberrações na Coagulação Sanguínea

As alterações na coagulação sanguínea após uma hemorragia normalmente são bifásicas. Uma fase inicial de hipercoagulabilidade é seguida por uma fase secundária de hipocoagulabilidade e fibrinólise. Na fase inicial, as plaquetas e os leucócitos aderem ao endotélio vascular, e os coágulos intravasculares, ou trombos, formam-se alguns minutos após o início da hemorragia grave. Esse fenômeno, chamado coagulação intravascular disseminada (CID), ocorre quando os trombos são ativados, causando a deposição generalizada de fibrina nos vasos estreitos e nos de diâmetro médio.

A fase inicial prolonga-se ainda mais com a liberação de tromboxano A_2 dos diversos tecidos isquêmicos. O tromboxano A_2 agrega-se às plaquetas. À medida que aumenta a agregação das plaquetas, mais tromboxano A_2 é liberado e mais plaquetas são agregadas. Essa forma de retroalimentação positiva intensifica e prolonga a tendência à coagulação. As citocinas inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral) também contribuem para a CID. A taxa de mortalidade decorrente de determinados procedimentos-padrão causadores de choque tem sido consideravelmente reduzida com a administração de anticoagulantes, como a heparina.

Nos estádios finais da hipotensão hemorrágica, o tempo de coagulação é prolongado e a fibrinólise é proeminente. A fibrinólise ocorre quando os fatores de coagulação e as plaquetas são depletados.

Depressão do Sistema Fagocitário Mononuclear

No decorrer da hipotensão hemorrágica, a função do SFM fica deprimida. A atividade fagocitária do SFM é modulada por uma proteína opsônica. A atividade opsônica no plasma diminui durante o choque, e essa alteração pode, em parte, ser responsável pela depressão da função do SFM. Como resultado, os mecanismos de defesa antibacteriana e antitoxina ficam prejudicados. A hipoperfusão também suprime a função de barreira das junções aderentes e das junções de oclusão no epitélio intestinal. As endotoxinas da flora bacteriana normal do intestino entram constantemente na circulação. Em geral, elas são inativadas pelo SFM, principalmente no fígado. A perturbação da barreira epitelial do intestino, juntamente com a depressão do SFM, permite que essas endotoxinas invadam a circulação geral. As endotoxinas produzem uma vasodilatação profunda e generalizada, principalmente mediante a indução da síntese de uma isoforma da óxido nítrico sintase no músculo liso dos vasos sanguíneos de todo o corpo. A vasodilatação profunda agrava as alterações hemodinâmicas causadas pela perda de sangue.

Além de sua função na inativação das endotoxinas, os macrófagos liberam muitos dos mediadores associados ao choque. Esses mediadores são as hidrolases ácidas, as proteases neutras, os radicais livres de oxigênio, determinados fatores de coagulação, e os seguintes derivados do ácido araquidônico: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Os macrófagos também liberam determinadas monocinas que modulam a regulação da temperatura, o metabolismo intermediário, a secreção hormonal e o sistema imunológico.

Interações dos Mecanismos de Retroalimentação Positiva e Negativa

A hemorragia provoca vários distúrbios circulatórios e metabólicos. Algumas dessas alterações são compensatórias, outras, descompensatórias. Alguns desses mecanismos de retroalimentação possuem um alto ganho, outros, um baixo ganho. Além disso, o ganho de qualquer mecanismo específico varia de acordo com a gravidade da hemorragia. Por exemplo, com apenas uma leve perda de sangue, a P_a é mantida dentro da faixa normal e o ganho dos reflexos barorreceptores é alto. Com uma perda de sangue maior, quando a P_a está abaixo de 60 mmHg (i. e., abaixo do limiar dos barorreceptores), posteriores reduções na pressão não exercem nenhuma influência adicional por meio do reflexo barorreceptor. Consequentemente, abaixo dessa pressão crítica, o ganho do reflexo barorreceptor é zero ou próximo de zero.

Em geral, com graus menores de perda de sangue, os ganhos dos mecanismos de retroalimentação negativa são altos, enquanto os dos mecanismos de retroalimentação positiva são baixos. O contrário vale para as hemorragias mais graves. Os ganhos dos diversos mecanismos somam-se algebricamente. Portanto, o desenvolvimento de um ciclo vicioso depende de a soma dos ganhos positivos e negativos excederem 1. É claro que a probabilidade de ocorrerem ganhos totais acima de 1 é maior com uma grande perda sanguínea. Por isso, para evitar um ciclo vicioso, as hemorragias graves devem ser tratadas de forma rápida e intensiva, de preferência por meio de transfusão de sangue, antes que o processo se torne irreversível.

1. Duas relações importantes entre o débito cardíaco (Q_c) e a pressão venosa central (P_v) prevalecem no sistema cardiovascular. No que diz respeito ao coração, o Q_c varia diretamente com a P_v (ou pré-carga) dentro de uma faixa muito ampla de P_v . Essa relação é representada pela curva da função cardíaca e expressa o mecanismo de Frank-Starling. No sistema vascular, a P_v varia inversamente ao Q_c . Essa relação é representada pela curva da função vascular e reflete o fato de que, à medida que o Q_c aumenta, uma fração maior do volume sanguíneo total reside nas artérias e um volume menor reside nas veias.
2. Os principais mecanismos cardíacos que governam o débito cardíaco são as variações do número de pontes cruzadas miocárdicas que interagem e do grau de afinidade das proteínas contráteis com o Ca^{++} . Os principais fatores que governam a curva da função vascular são as complacências arterial e venosa, a resistência vascular periférica e o volume sanguíneo total.
3. Os valores de equilíbrio do Q_c e da P_v que prevalecem em um determinado conjunto de condições são determinados pela interseção das curvas das funções cardíaca e vascular. Em frequências cardíacas muito baixas e muito altas, o coração não consegue produzir um Q_c adequado. Em frequências muito baixas, o maior enchimento durante a diástole não consegue compensar o pequeno número de contrações cardíacas por minuto. Em frequências muito elevadas, o grande número de contrações por minuto não consegue compensar o tempo inadequado de enchimento.
4. A gravidade influencia o Q_c porque as veias são muito complacentes, e quantidades substanciais de sangue tendem a se acumular nas partes dependentes do corpo. A respiração altera o gradiente de pressão entre as veias intratorácicas e extratorácicas. Desse modo, a respiração atua como uma bomba auxiliar que pode afetar o nível médio do Q_c e induzir variações rítmicas do volume sistólico durante as diversas fases do ciclo respiratório.
5. Em antecipação ao exercício, os impulsos dos nervos vagos para o coração são inibidos e o sistema nervoso simpático é ativado pelo comando central, resultando no aumento da frequência cardíaca, da força contrátil do miocárdio e da resistência vascular regional. Além disso, a resistência vascular aumenta na pele, nos rins, nas regiões esplâncnicas e nos músculos inativos, e diminui acentualmente nos músculos ativos. O efeito global é uma pronunciada redução da resistência periférica total que, juntamente com a ação auxiliar de bombeamento dos músculos esqueléticos em contração, aumenta muito o retorno venoso. Os aumentos da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio, ambos induzidos pela ativação dos nervos simpáticos cardíacos, permitem que o coração transfira sangue para as circulações pulmonar e sistêmica, aumentando, dessa forma, o débito cardíaco. O volume sistólico aumenta apenas ligeiramente. O consumo de O_2 e a extração de O_2 do sangue aumentam, e a pressão sistólica e a pressão arterial média aumentam ligeiramente. À medida que a temperatura corporal aumenta durante o exercício, os vasos sanguíneos cutâneos se dilatam. Todavia, quando a frequência cardíaca atinge o seu nível máximo durante o exercício intenso, os vasos cutâneos se contraem. Essa condição aumenta o volume sanguíneo efetivo, mas provoca um aumento ainda maior da temperatura corporal e uma sensação de exaustão. O fator limitante no desempenho do exercício é a oferta de sangue para os músculos ativos.
6. A perda aguda de sangue induz taquicardia, hipotensão, e constrição arteriolar e venoconstrição generalizadas. A perda aguda de sangue ativa uma série de mecanismos de retroalimentação negativa (compensatórios), como os reflexos barorreceptor e quimiorreceptor, as respostas à isquemia cerebral moderada, a reabsorção de fluidos teciduais, a liberação de vasoconstritores endógenos, e a conservação renal de água e eletrólitos. Além disso, a perda aguda de sangue ativa diversos mecanismos de retroalimentação positiva (descompensatórios), como insuficiência cardíaca, acidose, depressão do sistema nervoso central, aberrações da coagulação sanguínea e depressão do sistema fagocitário mononuclear. O malefício da perda aguda de sangue depende da soma dos ganhos dos mecanismos de retroalimentação positiva e negativa e das interações entre esses mecanismos.

Leituras Adicionais

- Eijssvogels TMH, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? *Physiol Rev.* 2016;96:99.
- Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, et al. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol.* 2015;309:H543.
- Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet.* 2012;380:1099.
- Laughlin MH, Korthuis RJ, Duncker DJ, et al. Control of blood flow to cardiac and skeletal muscles during exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT, eds. *Handbook of Physiology, Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* Bethesda, MD: Oxford University Press; 1996.
- Lavie CJ, Arena R, Swift DL, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.* 2015;117:207.
- Valparaiso AP, Vicente DA, Bograd BA, et al. Modeling acute traumatic injury. *J Surg Res.* 2015;194:220.

-
- * Portanto, se fosse necessário adicionar x mL de sangue ao sistema arterial para produzir um aumento de 1 mmHg na pressão arterial, 19x mL de sangue precisariam ser adicionados ao sistema venoso para elevar a pressão venosa na mesma proporção.
 - * O SFM (anteriormente denominado sistema reticuloendotelial) consiste em macrófagos que se encontram distribuídos por todo o corpo. Esses macrófagos são provenientes da medula óssea e estão presentes por um curto período no sangue circulante como monócitos. Em seguida, eles migram para os tecidos, onde fagocitam material estranho e apresentam antígenos aos linfócitos para iniciar a resposta imune adaptativa. As células do SFM incluem as células de Kupffer do fígado, os macrófagos alveolares, as micróglia e as células de Langerhans.

SEÇÃO 5

O Sistema Respiratório

Capítulo 20: Introdução ao Sistema Respiratório

Capítulo 21: Mecânica Estática dos Pulmões e da Parede Torácica

Capítulo 22: Mecânica Dinâmica dos Pulmões e da Parede Torácica

Capítulo 23: Ventilação, Perfusão e Relações Ventilação/Perfusão

Capítulo 24: Transportes de Oxigênio e de Dióxido de Carbono

Capítulo 25: Controle da Respiração

Capítulo 26: Funções Não Fisiológicas dos Pulmões: Defesa do Hospedeiro e Metabolismo

Introdução ao Sistema Respiratório

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Explique as relações anatômicas das estruturas/funções dos componentes superiores e inferiores do sistema respiratório.
2. Compare e contraste os sistemas circulatórios pulmonar e brônquico.
3. Explique as relações entre inervação e músculos no controle da respiração.
4. Compare e contraste as funções das vias aéreas condutoras e dos componentes da unidade respiratória.
5. Compare e contraste os efeitos da estimulação dos sistemas nervosos parassimpático e simpático sobre as respostas respiratórias.
6. Descreva o desenvolvimento pulmonar e o reparo alveolar até a regeneração da arquitetura normal após lesão.

Os pulmões têm por função primária a troca gasosa, que consiste na entrada de oxigênio (O_2) no corpo e remoção do dióxido de carbono (CO_2). Este capítulo apresenta uma visão geral das relações anatômicas das estruturas/funções pulmonares (i. e., vias aéreas superiores e inferiores, os dois sistemas circulatórios, inervação e músculos), do desenvolvimento (no estágio embrionário e no decorrer da vida) e do reparo pulmonares. Este capítulo destina-se a fornecer uma ampla compreensão conceitual das interações estrutura/função e não pretende oferecer um entendimento abrangente das estruturas individuais e da anatomia dos pulmões.

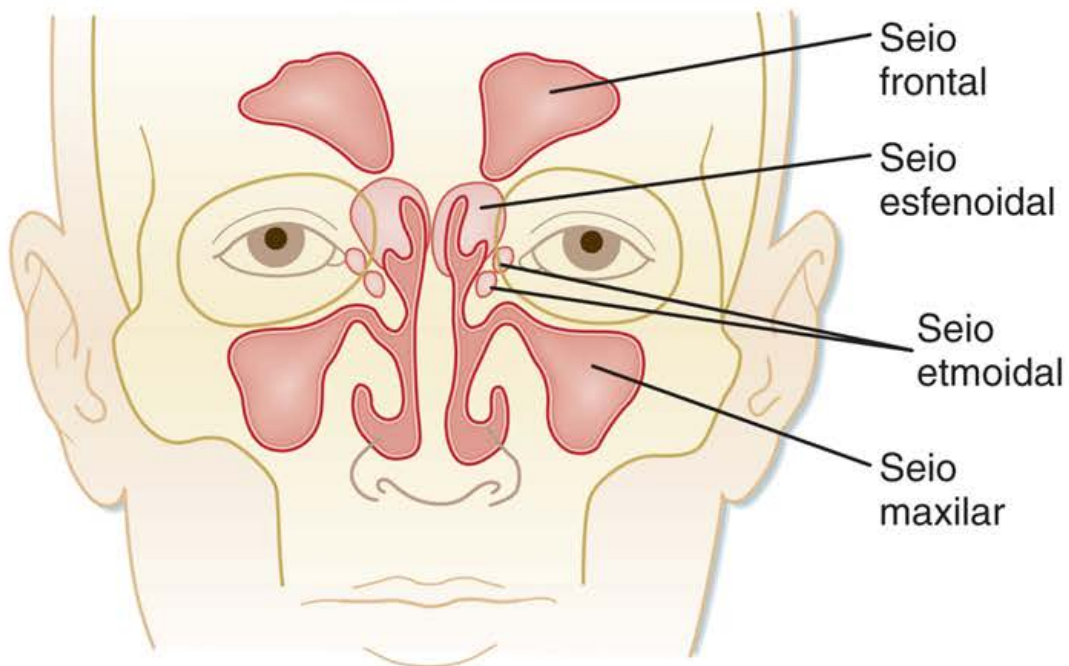
Relações Anatômicas das Estruturas/Funções Pulmonares

Os pulmões estão contidos em um espaço com um volume de aproximadamente 4 L, mas possuem uma área de superfície para trocas gasosas do tamanho de uma quadra de tênis ($\approx 85 \text{ m}^2$). Essa grande área de superfície é composta por inúmeras unidades respiratórias de funcionamento independente. Diferentemente do coração, mas como os rins, os pulmões apresentam unidades funcionais; ou seja, cada unidade é estruturalmente idêntica e funciona exatamente como todas as demais unidades. Como as divisões do pulmão e os locais de doenças são designados por sua localização anatômica (p. ex., lobo superior direito, lobo inferior esquerdo), é essencial que se conheça a anatomia pulmonar para compreender a fisiologia respiratória e as alterações fisiopatológicas nas doenças respiratórias.

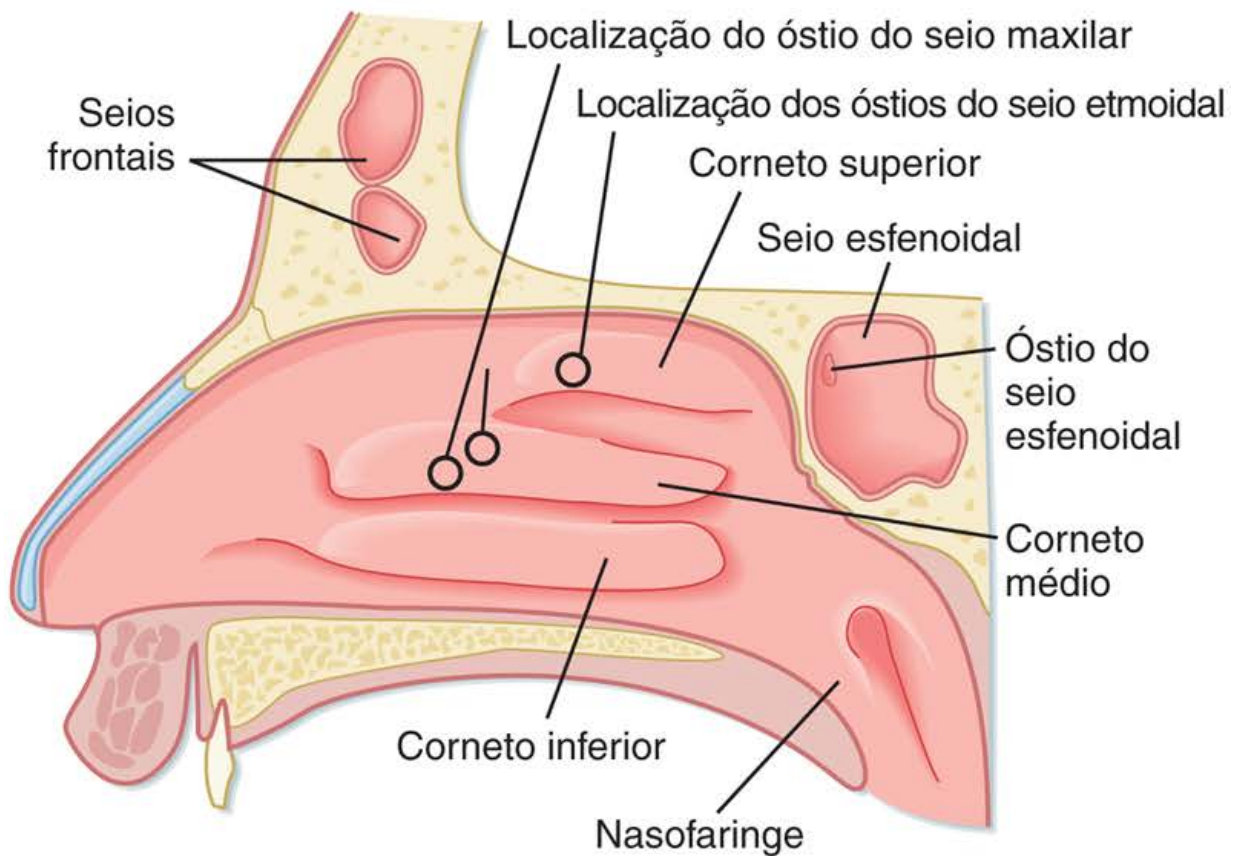
Vias Aéreas Superiores: Nariz, Seios Paranasais e Faringe

O sistema respiratório começa no nariz e termina no alvéolo mais distal. Portanto, a cavidade nasal, a faringe posterior, a glote e as cordas vocais, a traqueia e todas as divisões da árvore traqueobrônquica fazem parte do sistema respiratório. As vias aéreas superiores são formadas por todas as estruturas do nariz até as cordas vocais, incluindo os seios paranasais e a laringe, enquanto as vias aéreas inferiores consistem na traqueia, vias aéreas e alvéolos. As vias aéreas superiores “condicionam” o ar inspirado para que, quando chegue à traqueia, o ar inspirado esteja na temperatura corporal e totalmente umidificado. O nariz também funciona como um filtro para aprisionar e eliminar partículas de tamanho superior a $10 \mu\text{m}$. O interior do nariz é revestido por células epiteliais respiratórias intercaladas com células secretoras superficiais. As células secretoras produzem imunoglobinas importantes, mediadores inflamatórios e interferons, que constituem a primeira de linha de defesa do hospedeiro.

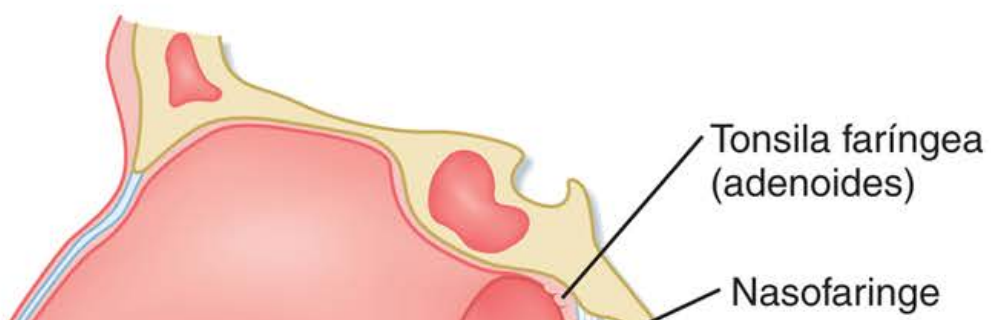
Os seios paranasais (frontais, maxilares, esfenoidais e etmoidais) são revestidos por células epiteliais ciliadas e circundam as passagens nasais (Fig. 20.1A). Os cílios facilitam o movimento do muco proveniente das vias aéreas superiores e desobstruem as principais passagens nasais a cada 15 minutos aproximadamente. Os seios paranasais têm por função (1) diminuir o peso do crânio, o que facilita a postura ereta; (2) oferecer ressonância à voz; e (3) proteger o cérebro de traumas frontais. O fluido que recobre suas superfícies é continuamente impulsionado para o nariz. Em alguns seios paranasais (p. ex., o seio maxilar), o orifício (óstio) está localizado na borda superior, o que os torna particularmente suscetíveis à retenção de muco. Os óstios são facilmente obstruídos por edema (inchaço) nasal, o que pode resultar na retenção de secreções e posterior infecção (sinusite). O volume do nariz de um adulto é de aproximadamente 20 mL, mas a sua área de superfície é amplamente aumentada pelos cornetos nasais, que são uma série de três faixas contínuas de tecido que se projetam para o interior da cavidade nasal (Fig. 20.1B). O nariz proporciona o sentido do olfato. As terminações nervosas localizadas no teto do nariz, acima do corneto superior, conduzem impulsos para o bulbo olfatório através da placa cribriforme.



A



B



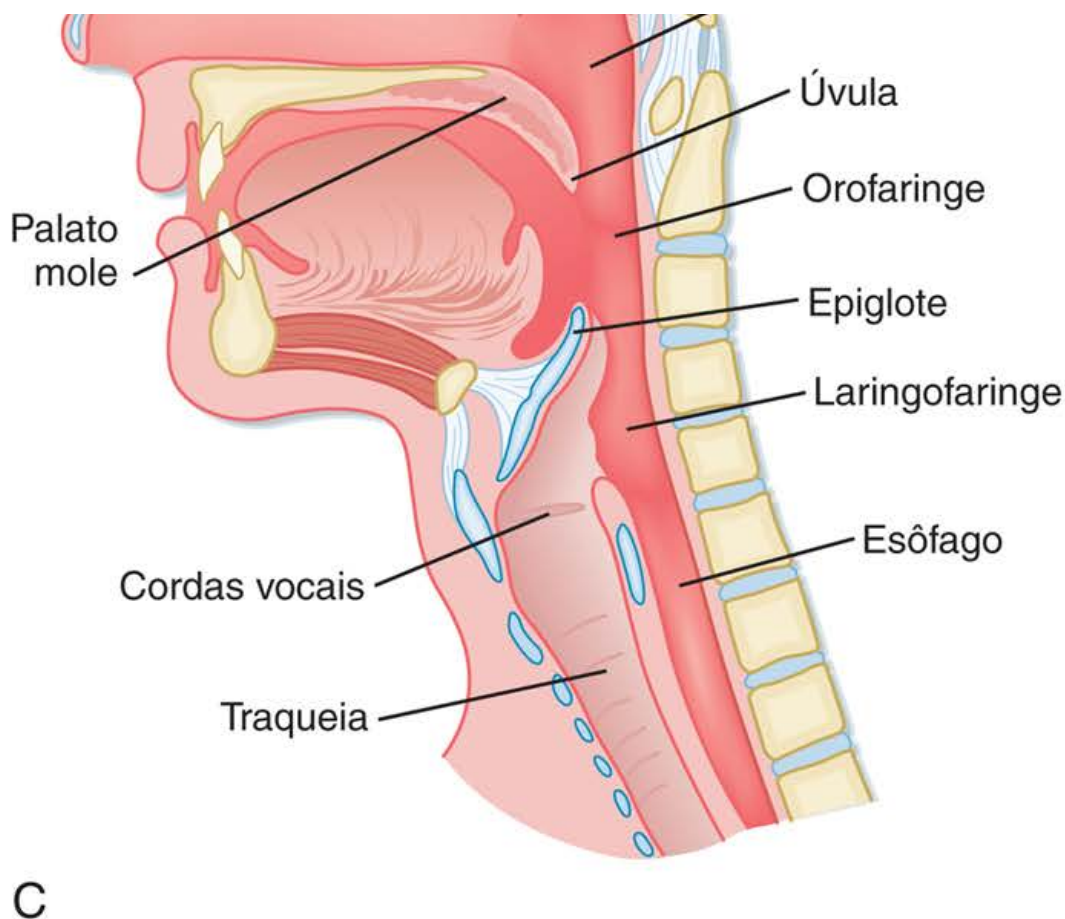


FIG. 20.1 Ilustrações da Anatomia das Vias Aéreas Superiores. A, Vista anterior dos seios paranasais. B, Vista lateral das estruturas da passagem nasal mostrando os cornetos superior, médio e inferior e os óstios sinusais. C, Vista lateral em corte mediosagital da cabeça e do pescoço mostrando as três divisões da faringe (nasofaringe, orofaringe e laringofaringe) e as estruturas circundantes das vias aéreas superiores.

A faringe é dividida em três seções: nasofaringe, orofaringe e laringofaringe. As estruturas importantes dessas regiões são a epiglote, as cordas vocais e a cartilagem aritenóidea, esta ligada às cordas vocais (Fig. 20.1C). A nasofaringe (2 cm a 3 cm de largura e 3 cm a 4 cm de comprimento) está localizada na posição mais anterior, por trás do nariz. Nessa região, o nariz e a boca estão conectados por meio de um istmo (canal) que permite tanto a respiração oral quanto nasal. Além disso, a nasofaringe contém pequenas massas de tecido linfóide (adenóides), também conhecidas como tonsilas faríngeas, que combatem infecções. A nasofaringe está conectada à cavidade da orelha média pela trompa de eustáquio, que auxilia na equalização da pressão do ouvido à pressão atmosférica e, assim, constitui uma via de drenagem do fluido linfático entre a garganta, o nariz e as orelhas. Essa rede de estruturas proporciona um meio de combater infecções, mas também um local comum para infecções na cabeça.

O palato mole separa a nasofaringe e a orofaringe, e termina na epiglote. A laringofaringe começa na epiglote e termina no esôfago. Sua principal função é auxiliar na regulação da passagem de alimentos para o esôfago e de ar para os pulmões. Em algumas infecções, essas estruturas podem tornar-se edematosas e contribuir significativamente para a resistência ao fluxo de ar. A epiglote e a cartilagem aritenóidea (ligada às cordas vocais) recobrem ou agem como um capuz sobre as cordas vocais durante a deglutição. Portanto, em circunstâncias normais, a epiglote e a cartilagem aritenóidea funcionam para prevenir a aspiração de alimentos e líquidos para o trato respiratório inferior. O ato de engolir o alimento após a mastigação normalmente ocorre no espaço de 2 segundos e é intimamente sincronizado com os reflexos musculares que coordenam a abertura e o fechamento da via aérea. Consequentemente, o ar pode adentrar as vias aéreas inferiores, enquanto os alimentos e os líquidos não o fazem. Os pacientes com algumas doenças neuromusculares apresentam reflexos musculares alterados e podem perder esse mecanismo coordenado de deglutição. Esses pacientes podem tornar-se suscetíveis de aspiração de alimentos e líquidos, o que representa um risco para pneumonia.

Vias Aéreas Inferiores: Traqueia, Brônquios, Bronquíolos e Unidade Respiratória

O pulmão direito, localizado no hemitórax direito, é dividido em três lobos (superior, médio e inferior) por duas fissuras interlobulares (oblíqua e horizontal), enquanto o pulmão esquerdo, localizado no hemitórax esquerdo, é dividido em dois lobos (superior, incluindo a língula – uma projeção da face anterior do lobo superior cujo formato assemelha-se a uma língua –, e inferior) por uma fissura oblíqua (Fig. 20.2). Tanto o pulmão direito quanto o esquerdo são recobertos por uma fina membrana chamada pleura visceral e estão envolvidos por outra membrana denominada pleura parietal. A interface dessas duas pleuras permite o suave deslizamento do pulmão ao se expandir no tórax e produz um espaço potencial. Pode haver entrada de ar entre as pleuras visceral e parietal causada por trauma, cirurgia ou ruptura de um grupo de alvéolos,

resultando em uma condição conhecida como pneumotórax. Pode haver também entrada de fluido nesse espaço, criando uma efusão pleural ou, no caso de infecção grave, um empiema.

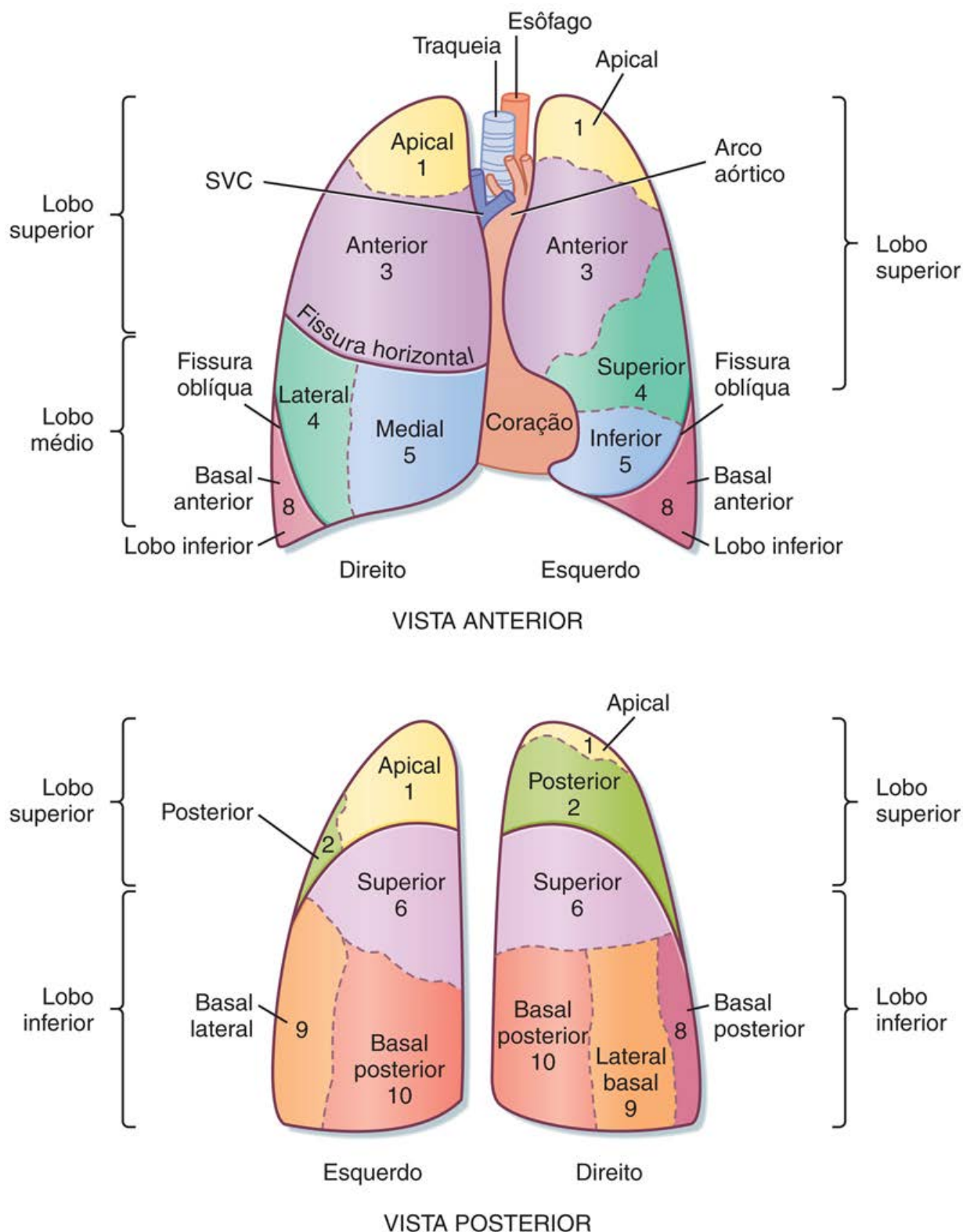


FIG. 20.2 Ilustrações da Topografia Pulmonar com Vistas Anterior e Posterior Mostrando os Lobos, os Segmentos e as Fissuras. As fissuras (ou lacunas) demarcam os lobos em cada pulmão. Os números referem-se a segmentos broncopulmonares específicos, como mostra a [Figura 20.3](#). SVC, veia cava superior.

A traqueia ramifica-se em dois brônquios principais ([Fig. 20.3](#)), os quais se dividem (como os galhos de uma árvore) em brônquios lobares (um para cada lobo), que, por sua vez, se dividem em brônquios segmentares ([Figs. 20.3 e 20.4](#)) e, em seguida, em ramos cada vez menores (bronquíolos) até terminarem no alvéolo ([Fig. 20.5](#)). Os brônquios e os bronquíolos diferem não apenas em tamanho, mas também pela presença de cartilagem, pelo tipo de epitélio e pelo suprimento sanguíneo ([Tabela 20.1](#)). Além dos brônquios segmentares, as vias aéreas dividem-se em um padrão de ramificação dicotômico e assimétrico. Os brônquios, distintos por seu tamanho e pela presença de cartilagem, acabam por se tornar bronquíolos terminais, que são as menores vias aéreas sem alvéolos. Cada ramificação de uma via aérea resulta em

um aumento no número de vias aéreas com diâmetros menores; consequentemente, a área de superfície total para a geração seguinte de ramos aumenta. Os bronquíolos terminais acabam em uma abertura (ducto) para um grupo de alvéolos e são denominados bronquíolos respiratórios.

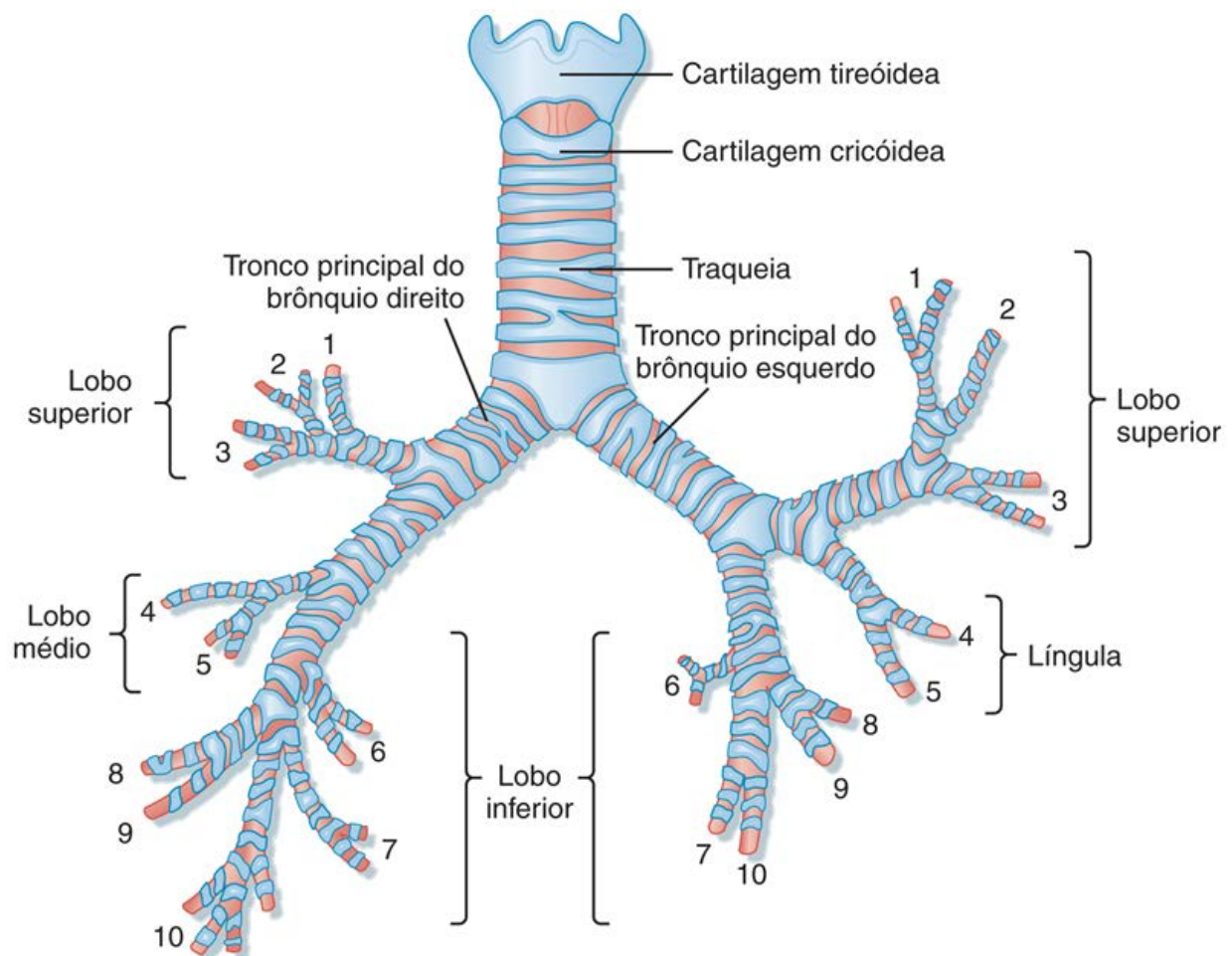


FIG. 20.3 Ilustração dos Segmentos Broncopulmonares, Vista Anterior. Os números correspondem àqueles da [Figura 20.2](#): 1, apical; 2, posterior; 3, anterior; 4, lateral (superior); 5, medial (inferior); 6, superior; 7, basal medial; 8, basal anterior; 9, basal lateral; 10, basal posterior. As regiões basais mediais (7) estão localizadas na porção superior das regiões basais posteriores (10) na [Figura 20.2](#).

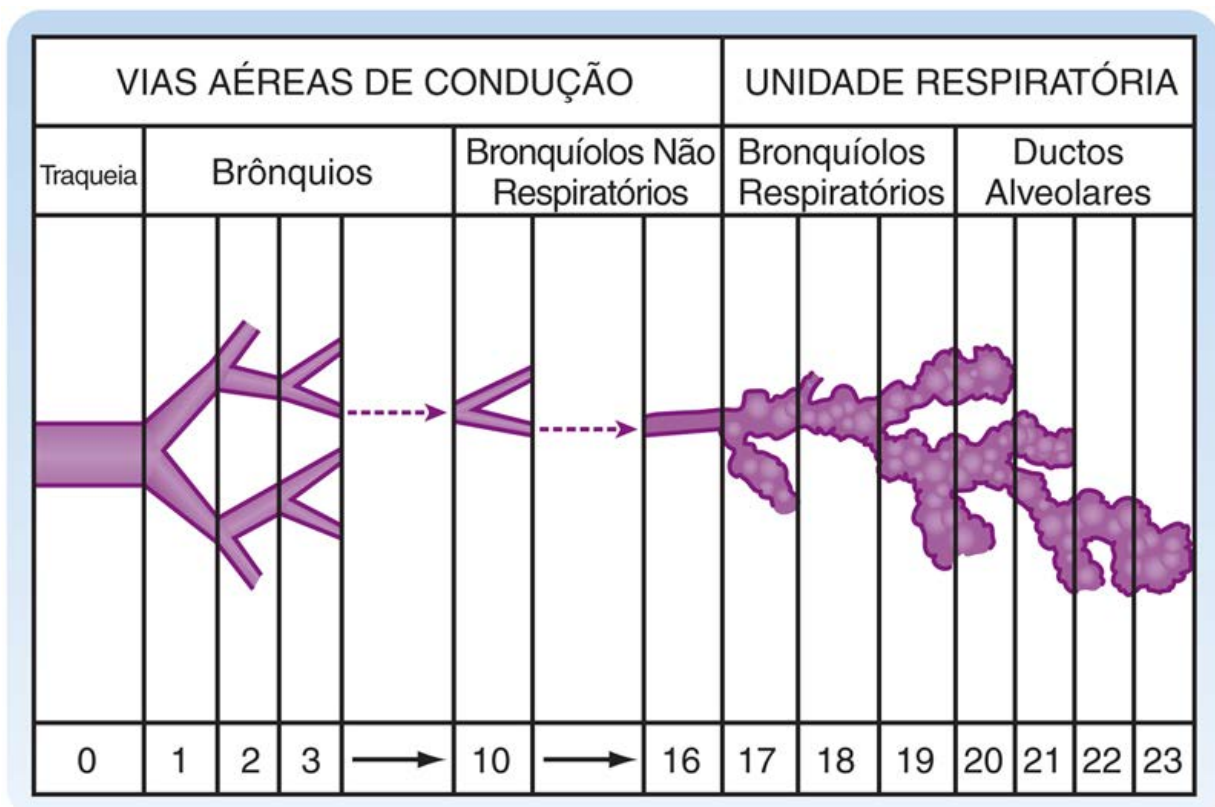


FIG. 20.4 Ilustração das Vias Aéreas de Condução e das Unidades Alveolares do Pulmão. O tamanho relativo da unidade alveolar está consideravelmente ampliado. Os números na parte inferior da figura indicam o número aproximado de gerações da traqueia para os alvéolos, podendo variar de 10 a 23. (Extraído de Weibel ER. Morphometry of the Human Lung. Heidelberg: Springer-Verlag; 1963.)

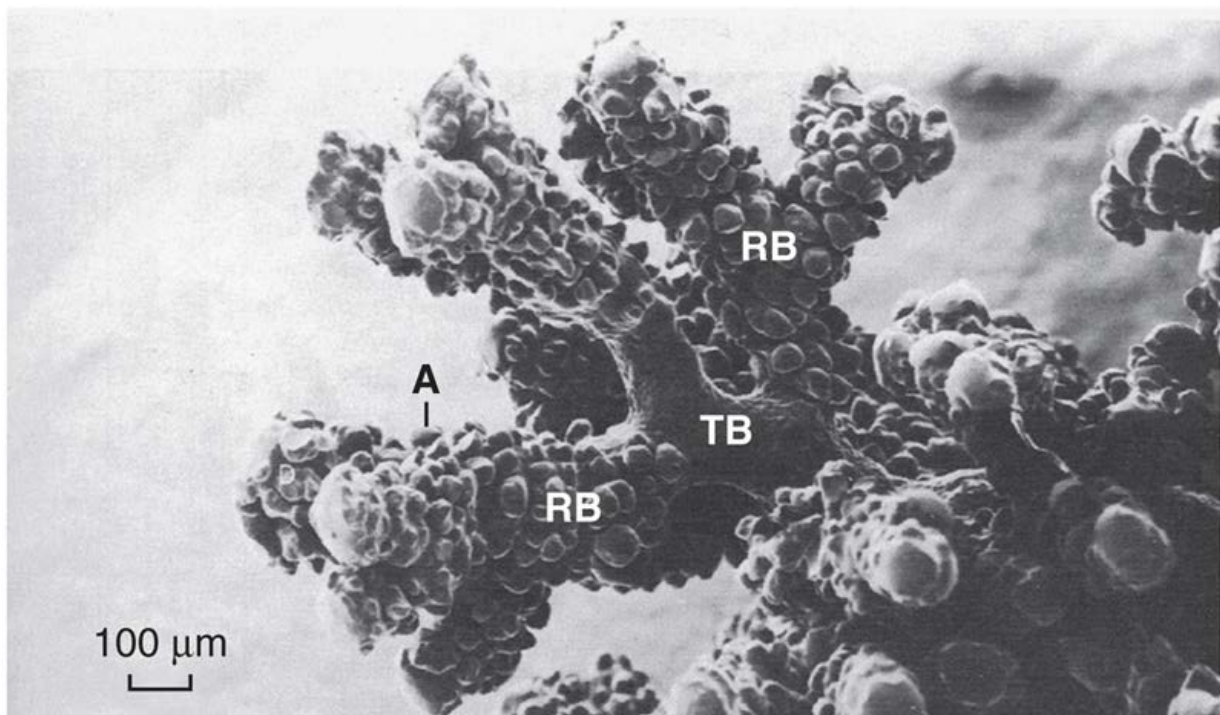


FIG. 20.5 Via Aérea do Bronquíolo Terminal para o Alvéolo. Observa-se a ausência de alvéolos no bronquíolo terminal. A, alvéolo; RB, bronquíolo respiratório; TB, bronquíolo terminal.

Tabela 20.1

Características Anatômicas dos Brônquios e dos Bronquíolos

Local Anatômico	Cartilagem	Diâmetro (mm)	Epitélio	Suprimento Sanguíneo	Alvéolos	Volume (mL)
Brônquios	Presente	> 1	Colunar Pseudoestratificado	Brônquico	Ausentes	–
Bronquíolos terminais	Ausente	< 1	Cuboide	Brônquico	Ausentes	> 150
Bronquíolos respiratórios	Ausente	< 1	Cuboide/alveolar	Pulmonar	Presentes	2.500

A região do pulmão alimentada por um brônquio segmentar é denominada segmento broncopulmonar e é a unidade funcional anatômica do pulmão. Devido à sua estrutura, os segmentos broncopulmonares irreversivelmente lesionados podem ser facilmente removidos através de procedimento cirúrgico. A unidade fisiológica básica do pulmão é a unidade trocadora de gás (unidade respiratória), que consiste nos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos (Figs. 20.4 e 20.5). Os brônquios, que contêm cartilagem, e os bronquíolos terminais (destituídos de alvéolos), que não contêm cartilagem, servem para transferir gás das vias aéreas para os alvéolos e são denominados vias aéreas condutoras. Essa região do pulmão (≈ 150 mL de volume) não participa das trocas gasosas e forma o espaço morto anatômico. Os bronquíolos respiratórios com os alvéolos e a área que começa com os bronquíolos respiratórios que adentram os alvéolos são os locais nos quais ocorre toda a troca gasosa. Essa região tem apenas aproximadamente 5 mm de comprimento, mas constitui o maior volume do pulmão, cerca de 2.500 mL, e com uma área de superfície de 70 m^2 quando as paredes dos pulmões e o tórax estão no volume de repouso (Tabela 20.1).

Os alvéolos têm forma poligonal e cerca de $250 \mu\text{m}$ de diâmetro. Os espaços alveolares são responsáveis pela maior parte do volume pulmonar; esses espaços são divididos por tecidos conhecidos coletivamente como o interstício. O interstício é composto basicamente por fibras colágenas pulmonares e é um espaço no qual pode haver acúmulo de fluido e células. Um adulto possui aproximadamente 5×10^8 alvéolos (Fig. 20.6), que são formados por células epiteliais dos tipos I e II. Em condições normais, as células dos tipos I e II existem em uma relação de 1:1. As células do tipo I ocupam 96% a 98% da área de superfície do alvéolo e é o local primário para a troca gasosa. O fino citoplasma das células do tipo I é ideal para uma ótima difusão de gás. Além disso, a membrana basal das células do tipo I e o endotélio capilar se fundem, o que minimiza a distância para a difusão dos gases, facilitando, desse modo, a troca gasosa.

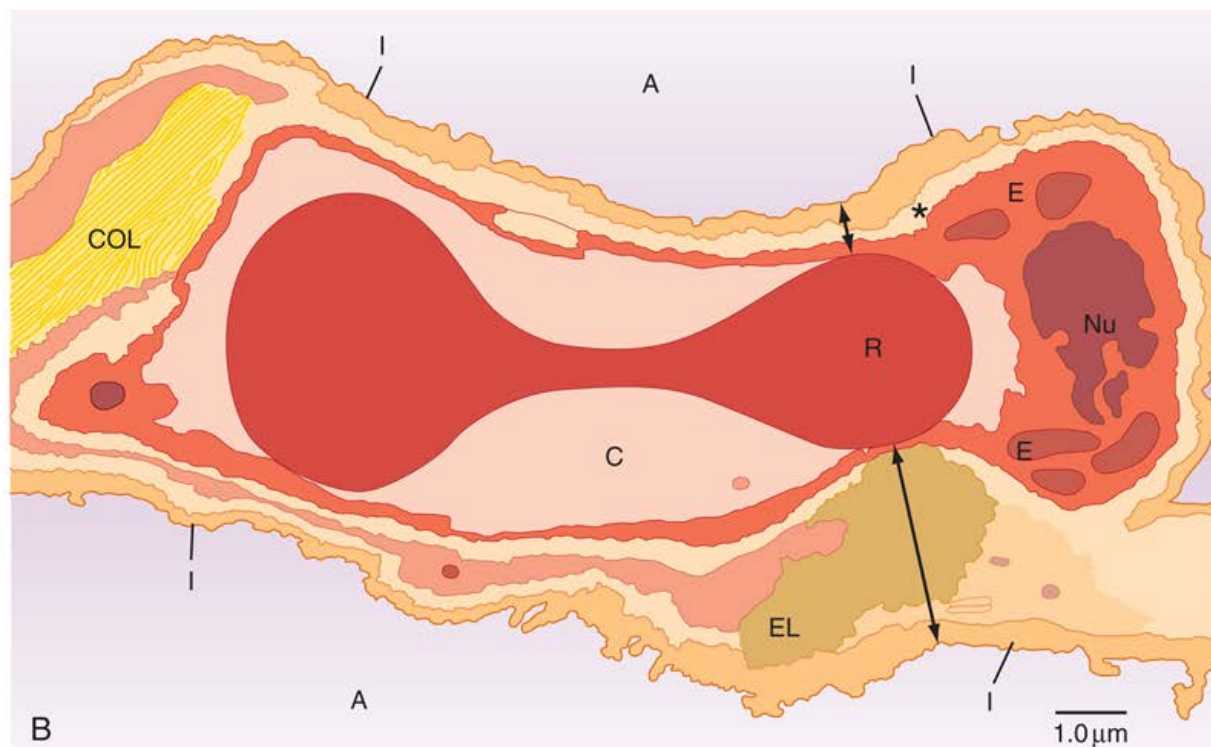
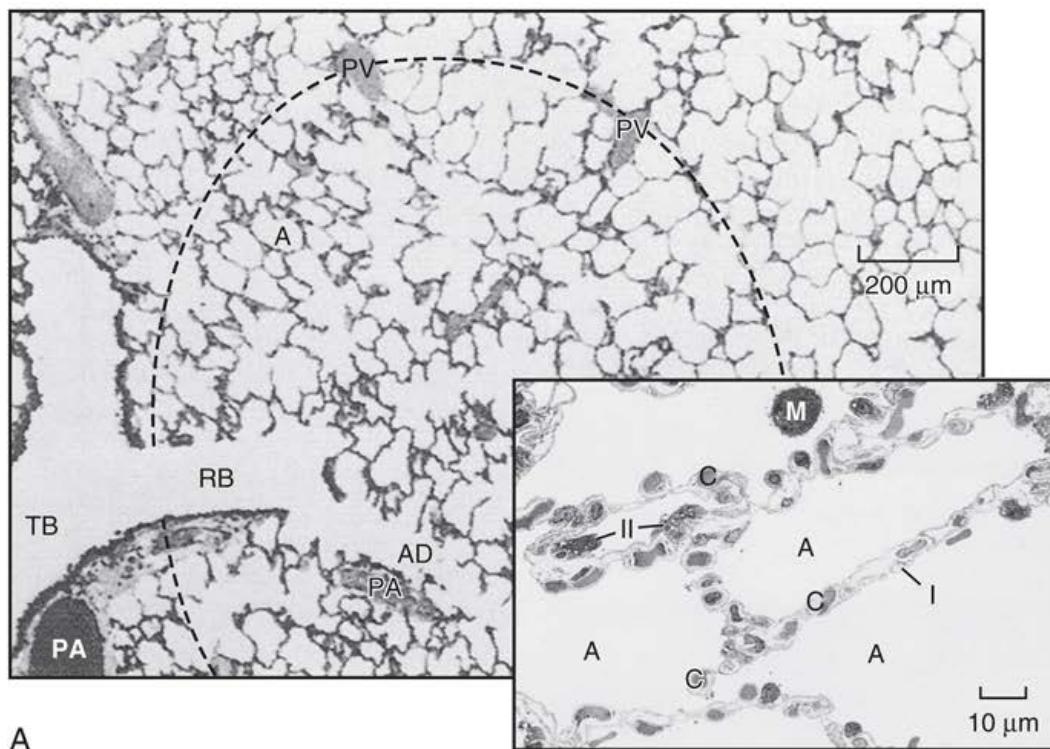


FIG. 20.6 Alvéolos. A. A unidade respiratória terminal consiste nos alvéolos (A) e ductos alveolares (AD) originários de um bronquíolo respiratório (RB). Cada unidade é aproximadamente esférica, como sugere o esboço tracejado. Os vasos venosos pulmonares (PV) são de localização periférica. PA, artéria pulmonar; TB, bronquíolo terminal. Inserção, células epiteliais alveolares dos tipos I e II. Uma grande porção da parede alveolar é formada por capilares (C) e seu conteúdo. B. Ilustração de um corte transversal de uma parede alveolar mostrando a via de difusão de O_2 e CO_2 . O lado fino da barreira alveolar (seta dupla curta) consiste em epitélio do tipo I (I), interstício (asterisco) formado pelas lâminas basais fundidas das células epiteliais e endoteliais, endotélio capilar (E), plasma no capilar alveolar (C) e citoplasma do glóbulo vermelho (R). O lado grosso da barreira de troca gasosa (seta dupla longa) contém um acúmulo de elastina (EL), colágeno (COL) e a matriz que conjuntamente separa o epitélio alveolar do endotélio dos capilares alveolares. Nu, núcleo da célula endotelial capilar.

As células do tipo II são cubóides e normalmente encontram-se nos “cantos” dos alvéolos, onde ocupam 2% a 4% da área de superfície. Durante o desenvolvimento embrionário, o epitélio alveolar é composto inteiramente por células do tipo II, e somente em uma fase muito avançada da gestação elas diferenciam-se em células do tipo I e formam o epitélio alveolar “normal” para a troca gasosa ideal. Além disso, as células do tipo II sintetizam surfactante pulmonar (veja o [Cap. 26](#)), que reduz a tensão superficial (propriedades não aderentes) no alvéolo e, conseqüentemente, promove menos resistência durante a inspiração e a expiração. A troca gasosa ocorre nos alvéolos através de uma densa e intrincada rede de capilares e

alvéolos chamada rede alveolocapilar. A barreira entre o gás nos alvéolos e os glóbulos vermelhos tem apenas 1 µm a 2 µm de espessura e é formada por células epiteliais alveolares do tipo I, células endoteliais dos capilares e suas respectivas membranas basais. O O₂ e o CO₂ difundem-se passivamente através dessa barreira e adentram o plasma e os glóbulos vermelhos (veja o [Cap. 24](#)). Os glóbulos vermelhos atravessam a rede em menos de 1 segundo, tempo suficiente para a troca gasosa de CO₂ e O₂.

Sistemas Circulatórios nos Pulmões

A circulação pulmonar é singular em sua dualidade e capacidade de acomodar grandes volumes de sangue em baixa pressão. O pulmão possui dois suprimentos sanguíneos separados, um para a captação de O₂ e remoção de CO₂ do corpo (circulação pulmonar) e o outro para fornecer O₂ para o tecido pulmonar (circulação brônquica; [Fig. 20.7](#)).

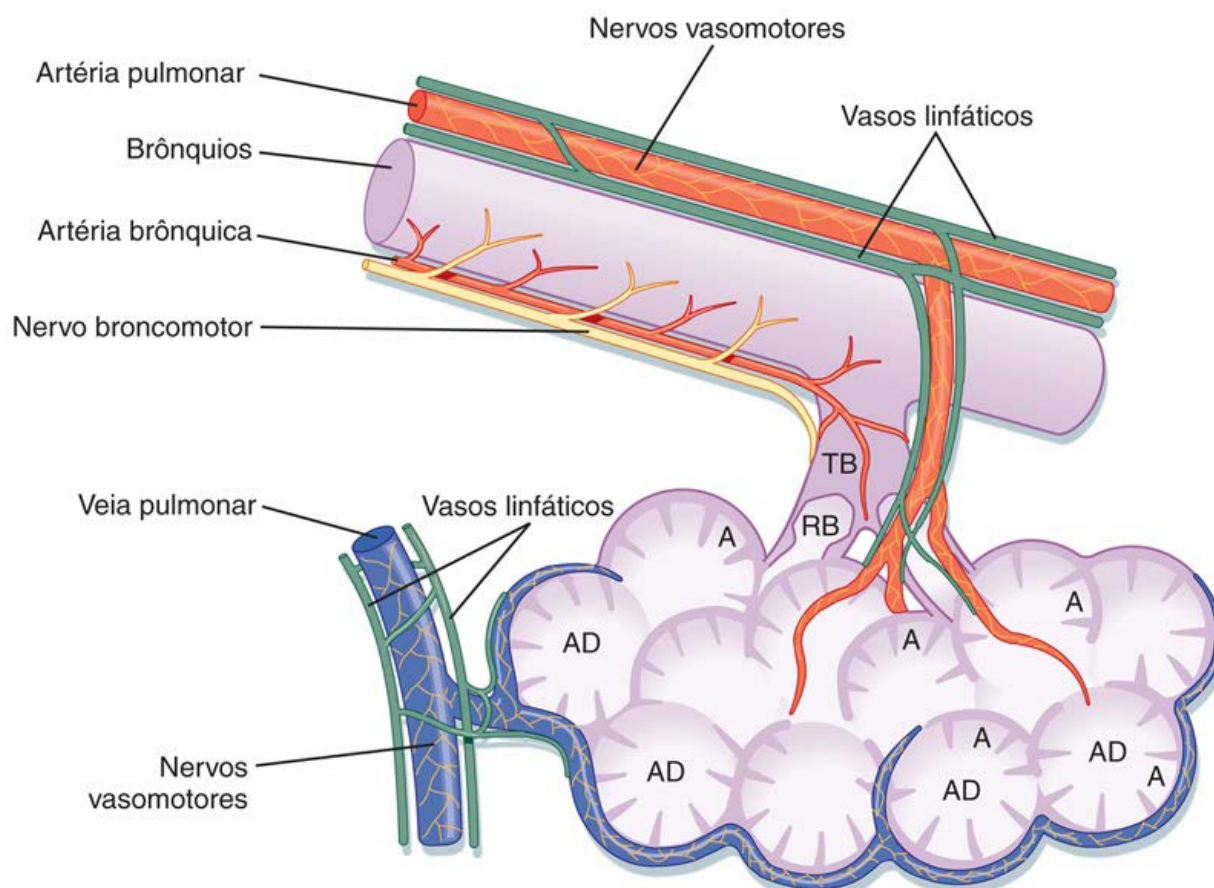


FIG. 20.7 Ilustração da relação anômica da artéria pulmonar, da artéria brônquica, das vias aéreas e dos vasos linfáticos. A, alvéolos; AD, ductos alveolares; RB, bronquíolos respiratórios; TB, bronquíolos terminais.



Na clínica

As vias aéreas condutoras são envolvidas em várias doenças pulmonares importantes, coletivamente conhecidas como doenças pulmonares obstrutivas, tais como asma, bronquiolite, bronquite crônica e fibrose cística. A obstrução do fluxo de ar nas vias aéreas geralmente é causada por quantidade elevada de muco, inflamação das vias aéreas e constrição do músculo liso. A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas grandes e pequenas mediada predominantemente por linfócitos e eosinófilos, e está associada a uma maior quantidade de muco nas vias aéreas e a uma reversível constrição dos músculos lisos das vias aéreas (broncoespasmo). A bronquiolite é uma doença dos bronquíolos que normalmente acomete recém-nascidos e é causada por vírus, basicamente o vírus sincicial respiratório. A bronquite crônica, uma doença típica de pessoas que fumam, está associada a um acentuado aumento das células secretoras de muco nas vias aéreas e a um aumento na produção de muco. A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no canal de Cl⁻ do regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (CFTR). As mutações do gene CFTR provocam uma redução na secreção de cloreto e água no muco que recobre as células epiteliais, o que aumenta a viscosidade do muco. Essa situação resulta no acúmulo de muco e em infecções crônicas, principalmente as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Nem toda doença pulmonar obstrutiva importante envolve diretamente as vias aéreas. O enfisema é uma irreversível doença pulmonar obstrutiva comum em fumantes. Sua patogênese consiste na destruição progressiva dos tecidos elásticos do pulmão com perda da estrutura alveolar/capilar. Os mecanismos da destruição tecidual não estão claros, mas podem envolver enzimas proteolíticas e outros compostos tóxicos contidos na fumaça do cigarro. O enfisema pode acometer também não fumantes que apresentem o distúrbio genético conhecido como deficiência de alfa-1 antitripsina, causada pela incapacidade de regular as enzimas proteolíticas, especialmente a elastase.

Circulação Pulmonar

A circulação pulmonar começa no átrio direito do coração. O sangue desoxigenado oriundo do átrio direito entra no ventrículo direito por meio da válvula tricúspide e, em seguida, é bombeado sob baixa pressão (9 a 24 mmHg) para a artéria pulmonar (tronco pulmonar), que tem aproximadamente 3 cm de diâmetro, ramificando-se rapidamente (a 5 cm do ventrículo direito) para as artérias pulmonares principais direita e esquerda, que fornecem sangue para os pulmões direito e esquerdo, respectivamente. As artérias da circulação pulmonar são as únicas artérias do corpo que transportam sangue desoxigenado. O sangue desoxigenado das artérias pulmonares passa por uma série de vasos ramificados progressivamente menores – artérias (diâmetro > 500 μm), arteríolas (diâmetro de 10 μm a 200 μm) e capilares (diâmetro < 10 μm) – que terminam em uma complexa e intrincada rede de capilares. O padrão de ramificação sequencial das artérias pulmonares segue o padrão de ramificação das vias aéreas.

O sistema circulatório pulmonar tem como função (1) reoxigenar o sangue e liberar CO_2 , (2) auxiliar no balanço hídrico pulmonar, e (3) distribuir os produtos do metabolismo de/para os pulmões. Os glóbulos vermelhos são oxigenados nos capilares que circundam os alvéolos, onde o leito capilar pulmonar e os alvéolos se juntam na parede alveolar em uma singular configuração para uma troca gasosa ideal. A troca gasosa se faz através dessa rede alveolocapilar (veja o [Cap. 24](#)).

O volume total de sangue da circulação pulmonar é de aproximadamente 500 mL, o que corresponde a cerca de 10% do volume sanguíneo circulante. A rede alveolocapilar de adultos saudáveis contém um volume permanente de aproximadamente 75 mL de sangue. O leito capilar pulmonar é o maior leito vascular do corpo, pois cobre uma área de superfície de 70 m^2 a 80 m^2 , que equivale aproximadamente à área de superfície alveolar. Durante o exercício, o volume sanguíneo capilar pulmonar aumenta de 75 mL para 200 mL devido ao recrutamento de novos capilares em decorrência de um aumento na pressão e no fluxo. Esse recrutamento de novos capilares é uma característica exclusiva dos pulmões e permite uma compensação em períodos de estresse, como no caso do exercício.

O sangue oxigenado sai dos alvéolos através de uma rede de pequenas vênulas (15 μm a 500 μm de diâmetro) e veias pulmonares. Esses pequenos vasos coalescem rapidamente para formar veias pulmonares maiores (> 500 μm de diâmetro) através das quais o sangue oxigenado retorna para o átrio esquerdo do coração. Diferentemente das artérias, das arteríolas e dos capilares, que seguem rigorosamente os padrões de ramificação das vias aéreas, as vênulas e as veias passam bastante distante das vias aéreas.

Estrutura da Circulação Pulmonar

As artérias da circulação pulmonar possuem paredes finas com um mínimo de músculo liso. Essas artérias são sete vezes mais complacentes do que os vasos sistêmicos e são facilmente distensíveis. Esse estado altamente complacente dos vasos arteriais pulmonares requer uma pressão mais baixa para que o sangue flua através da circulação pulmonar do que as paredes arteriais mais musculosas e não complacentes da circulação sistêmica. Em circunstâncias normais, os vasos da circulação pulmonar estão em estado dilatado e possuem um diâmetro maior do que outras artérias semelhantes da estrutura sistêmica. Todos esses fatores contribuem para um sistema circulatório de baixa resistência e muito complacente, auxiliando no fluxo sanguíneo através da circulação pulmonar por meio de uma ação de bombeamento relativamente fraca do ventrículo direito. Esse sistema de baixa resistência e baixo grau de trabalho também explica por que o ventrículo direito é menos musculoso do que o esquerdo. O diferencial do gradiente de pressão pela circulação pulmonar da artéria pulmonar para o átrio esquerdo é de apenas 6 mmHg (14 mmHg na artéria pulmonar menos 8 mmHg no átrio esquerdo). Esse diferencial corresponde a menos de 7% do diferencial de 87 mmHg presente na circulação sistêmica (90 mmHg na aorta menos 3 mmHg no átrio direito).

Estruturas dos Vasos Extra-Alveolares, Alveolares e da Microcirculação Pulmonar

Embora não tão bem definidos anatomicamente, os vasos da circulação pulmonar podem ser divididos em três categorias (extra-alveolares, alveolares e da microcirculação) com base nas diferenças em suas propriedades fisiológicas. Os vasos extra-alveolares (artérias, arteríolas, veias e vênulas) são maiores do que seus equivalentes sistêmicos. Esses vasos não são influenciados pelas variações da pressão alveolar, mas são afetados pelas alterações nas pressões intrapleurais e intersticiais. Consequentemente, o calibre dos vasos extra-alveolares é afetado pelo volume pulmonar e pelo conteúdo de elastina nos pulmões. Na presença de volumes pulmonares elevados, a redução da pressão pleural aumenta o calibre dos vasos extra-alveolares, enquanto a elevação da pressão pleural reduz o calibre dos vasos. Por outro lado, os capilares alveolares estão localizados nos septos interalveolares e são muito sensíveis às variações da pressão alveolar, mas não da pressão pleural ou intersticial. A ventilação de pressão positiva eleva a pressão alveolar e comprime esses capilares, bloqueando o fluxo sanguíneo. A microcirculação pulmonar compreende os pequenos vasos que participam da troca de líquidos e solutos na manutenção do balanço hídrico pulmonar.

Estrutura da Rede Alveolocapilar

A ramificação sequencial das artérias pulmonares culmina com uma densa e intrincada rede de capilares que circundam os alvéolos. Essa rede alveolocapilar, composta por finas células epiteliais dos alvéolos e células endoteliais dos vasos e sua matriz de suporte, possui uma área de superfície de aproximadamente 85 m² (tamanho aproximado de uma quadra de tênis). A matriz estrutural e os componentes teciduais dessa rede alveolocapilar constituem a única barreira entre o gás presente nas vias aéreas e o sangue contido nos capilares. As células dessa barreira, cuja espessura é de 1 µm a 2 µm, são as células epiteliais alveolares do tipo I e as células endoteliais dos capilares mais as suas respectivas membranas basais, que são consecutivas (Fig. 20.6B). Circundada principalmente por ar, essa rede alveolocapilar constitui um ambiente ideal para a troca gasosa. Os glóbulos vermelhos atravessam o componente capilar dessa rede em menos de 1 segundo em fila simples, o que é tempo suficiente para a troca gasosa de CO₂ e O₂.

Além da troca gasosa, a rede alveolocapilar regula a quantidade de fluido contida nos pulmões. No nível capilar pulmonar, o equilíbrio entre a pressão hidrostática e a pressão oncótica na parede capilar resulta em um pequeno movimento de saída de fluido dos vasos para o espaço intersticial. Em seguida, o fluido é removido do interstício pulmonar pelo sistema linfático e entra na circulação através da veia cava, na região do hilo pulmonar. Em adultos normais, uma média de 30 mL de fluido por hora retorna à circulação por essa via.

Circulação Brônquica

A circulação brônquica é um sistema distinto, separada da circulação pulmonar no pulmão, que fornece sangue arterial sistêmico para a traqueia, as vias aéreas superiores, as células secretoras superficiais, as glândulas, os nervos, as superfícies da pleura visceral, os linfonodos, as artérias e as veias pulmonares. A circulação brônquica tem estrutura semelhante à do sistema circulatório sistêmico e perfunde o trato respiratório superior; ela não alcança os bronquíolos terminais ou respiratórios, ou os alvéolos. O sangue venoso proveniente dos capilares da circulação brônquica flui para o coração tanto através das verdadeiras veias brônquicas quanto das veias broncopulmonares. As verdadeiras veias brônquicas estão presentes na região do hilo pulmonar e o sangue flui para o ázigo, para o hemiáximo ou para as veias intercostais antes de entrar no átrio direito. As veias broncopulmonares formam-se através de uma rede de afluentes dos vasos circulatórios brônquicos e pulmonares que se anastomosam e formam vasos com uma mistura de sangue de ambos os sistemas circulatórios. O sangue desses vasos anastomosados retorna ao átrio esquerdo através das veias pulmonares. Aproximadamente dois terços da circulação brônquica total retornam ao coração através das veias pulmonares e dessa via de anastomose.

A circulação brônquica recebe apenas cerca de 1% do débito cardíaco total; em comparação, a circulação pulmonar recebe quase 100%. Na presença de doenças como a fibrose cística, as artérias brônquicas, que normalmente recebem apenas 1% a 2% do débito cardíaco, aumentam de tamanho (hipertrofia) e recebem 10% a 20% do débito cardíaco. A erosão do tecido inflamado no interior desses vasos em decorrência de infecção bacteriana é responsável pela hemoptise (expelir sangue pela tosse) que pode ocorrer nessa doença.

Inervação

A respiração é automática e está sob controle do sistema nervoso central (SNC). Os pulmões são inervados pelo sistema nervoso autônomo do sistema nervoso periférico (SNP), que está sob controle do SNC (Fig. 20.8). O sistema nervoso autônomo possui quatro componentes distintos: parassimpático, simpático, inibitório não adrenérgico e não colinérgico, e estimulatório não adrenérgico e não colinérgico.

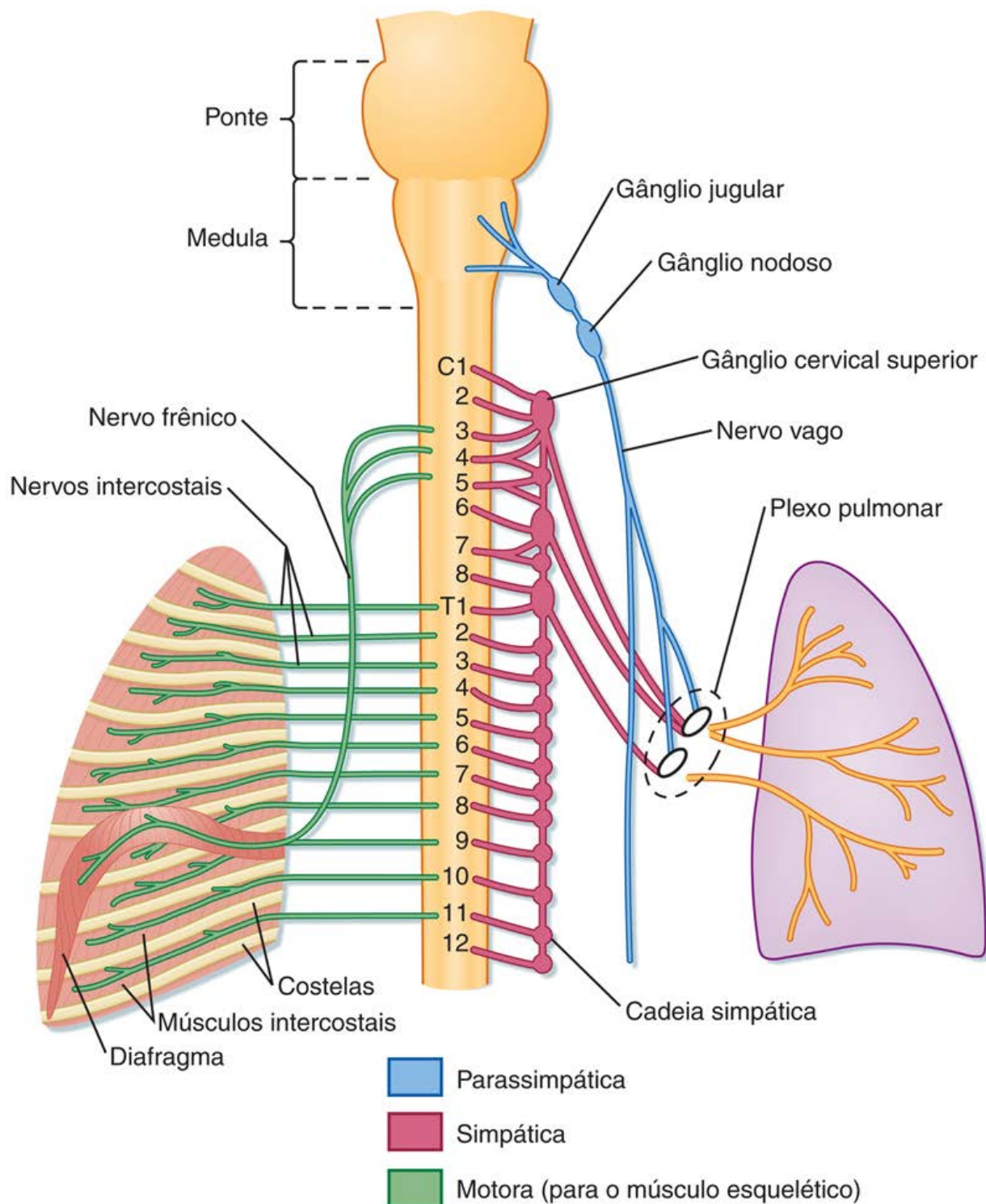


FIG. 20.8 Inervação do Pulmão. Representação da inervação autônoma (motora e sensorial) do pulmão e do suprimento nervoso somático (motor) dos músculos intercostais e do diafragma.

A estimulação do sistema parassimpático leva à constrição dos músculos lisos das vias aéreas, dilatação dos vasos sanguíneos e aumento da secreção das células glandulares, enquanto a estimulação do sistema simpático provoca o relaxamento dos músculos lisos das vias aéreas, a constrição dos vasos sanguíneos e a inibição da secreção glandular (veja o [Cap. 26](#), [Fig. 26.1](#)). A unidade funcional do sistema nervoso autônomo é formada por neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares do SNC e por neurônios pós-ganglionares dos gânglios do órgão específico. Como acontece na maioria dos sistemas orgânicos, o SNC e o SNP operam de forma combinada para manter a homeostase. Os pulmões não possuem inervação motora voluntária nem fibras de dor. As fibras de dor são encontradas somente na pleura.

A inervação parassimpática dos pulmões é originária da medula, no tronco encefálico (nervo craniano X, o nervo vago). As fibras pré-ganglionares dos núcleos vagais descem pelo nervo vago para os gânglios adjacentes e chegam às vias aéreas e aos vasos sanguíneos pulmonares. As fibras pós-ganglionares oriundas dos gânglios, então, completam a rede inervando as células do músculo liso, os vasos sanguíneos e as células epiteliais brônquicas (inclusive as células caliciformes e as glândulas submucosas). Nos pulmões, tanto as fibras pré-ganglionares quanto as pós-ganglionares contêm motoneurônios excitatórios (colinérgicos) e inibitórios (não adrenérgicos). A acetilcolina e a substância P são neurotransmissores dos motoneurônios excitatórios; a dinorfina e o peptídeo intestinal vasoativo são neurotransmissores dos motoneurônios

inibitórios. A estimulação parassimpática através do nervo vago é responsável pelo tônus de contração leve do músculo liso no pulmão normal em repouso. As fibras parassimpáticas inervam também as glândulas brônquicas, e essas fibras, quando estimuladas, aumentam a síntese da glicoproteína presente no muco, o que aumenta sua viscosidade. A inervação parassimpática é maior nas vias aéreas maiores e muito limitada nas menores vias aéreas de condução, localizadas na periferia.

Enquanto a resposta do sistema nervoso parassimpático é muito específica e local, a resposta do sistema nervoso simpático tende a ser mais geral. As glândulas mucosas e os vasos sanguíneos são altamente inervados pelo sistema nervoso simpático, mas os músculos lisos das vias aéreas, não. Os neurotransmissores dos nervos adrenérgicos incluem a norepinefrina e a dopamina, embora a dopamina não exerça nenhuma influência sobre o pulmão. A estimulação dos nervos simpáticos das glândulas mucosas aumenta a secreção de água, o que altera a resposta balanceada da elevação do conteúdo de água e do grau de viscosidade entre as vias simpáticas e parassimpáticas. As fibras adrenérgicas não estão presentes nos seres humanos. Além daquelas dos sistemas simpático e parassimpático, as terminações nervosas aferentes estão presentes também no epitélio e nas células do músculo liso pulmonar.

Controle Central da Respiração

A respiração é um processo automático, rítmico e centralmente regulado com controle voluntário. O SNC, particularmente o tronco encefálico, funciona como o centro principal de controle da respiração ([Fig. 20.9](#)). A regulação da respiração requer (1) a produção e a manutenção de um ritmo respiratório; (2) a modulação desse ritmo por circuitos sensoriais de retroalimentação e reflexos que permitem a adaptação a diversas condições, minimizando ao mesmo tempo o gasto energético; e (3) o recrutamento de músculos respiratórios para que possam contrair-se adequadamente para permitir a troca gasosa. O [Capítulo 25](#) contém uma descrição detalhada do controle da respiração.

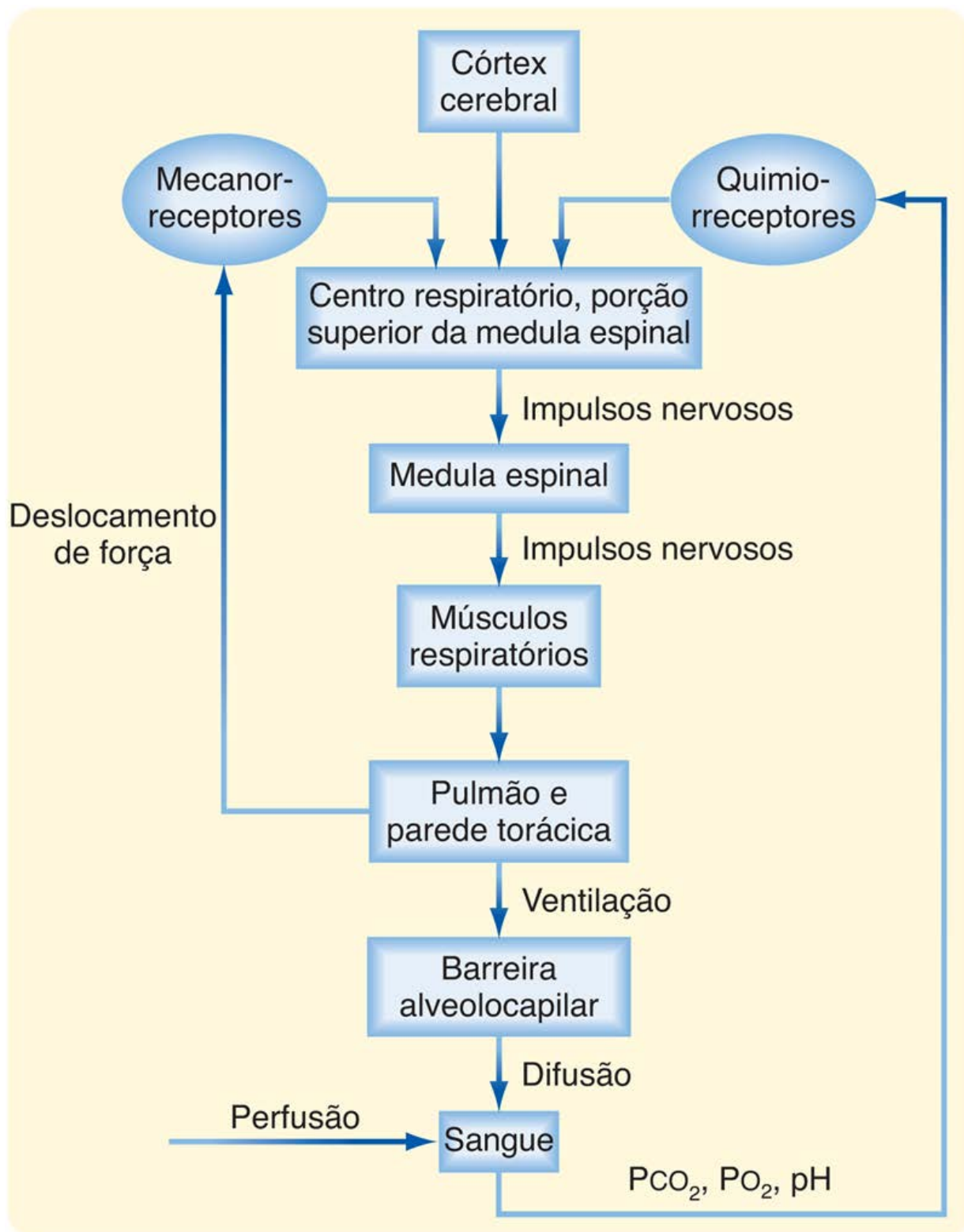


FIG. 20.9 Diagrama em Blocos do Sistema de Controle Respiratório Mostrando as Relações entre o Centro de Controle Respiratório e os Músculos da Respiração. Os neurônios do centro respiratório, dispersos em vários grupos presentes na porção superior da medula espinal, mostram uma atividade cíclica espontânea, mas são fortemente influenciados por estímulos que descem do córtex cerebral (controle volicional) e de dois circuitos sensoriais: as vias mecanorreceptoras e quimiorreceptoras. A ventilação e a perfusão ocorrem juntas próximo ao final do ciclo e o seu débito determina as pressões parciais de dióxido de carbono (PCO_2) e de oxigênio (PO_2) nas artérias e nos alvéolos e, em parte, a concentração arterial de íons de hidrogênio (pH). Esses débitos retornam ao centro respiratório por meio das vias sensoriais quimiorreceptoras e mecanorreceptoras.

Músculos da Respiração

Os principais músculos da respiração são o diafragma, os músculos intercostais externos e os músculos escalenos, todos músculos esqueléticos. Os músculos esqueléticos produzem a força motriz para a ventilação; a força de contração aumenta quando eles são estirados e diminui quando eles se encurtam. A força de contração dos músculos respiratórios aumenta na presença de volumes pulmonares maiores.

O diafragma, o principal músculo da respiração, divide as cavidades torácica e abdominal (Fig. 20.10). A contração do diafragma força o conteúdo abdominal para baixo e para a frente. Isso aumenta a dimensão vertical da cavidade torácica e cria uma diferença pressórica entre o tórax e o abdome. Nos adultos, o diafragma pode gerar pressões nas vias aéreas de 150 a 200 cm H₂O durante o esforço inspiratório máximo. Durante a respiração em repouso (respiração com ar corrente), o diafragma movimenta-se aproximadamente por 1 cm; no entanto, durante a respiração profunda (capacidade vital), o diafragma pode movimentar-se por até 10 cm. O diafragma é innervado pelos nervos frênicos direito e esquerdo, que se originam do terceiro ao quinto segmentos cervicais da medula espinal (C3 a C5).

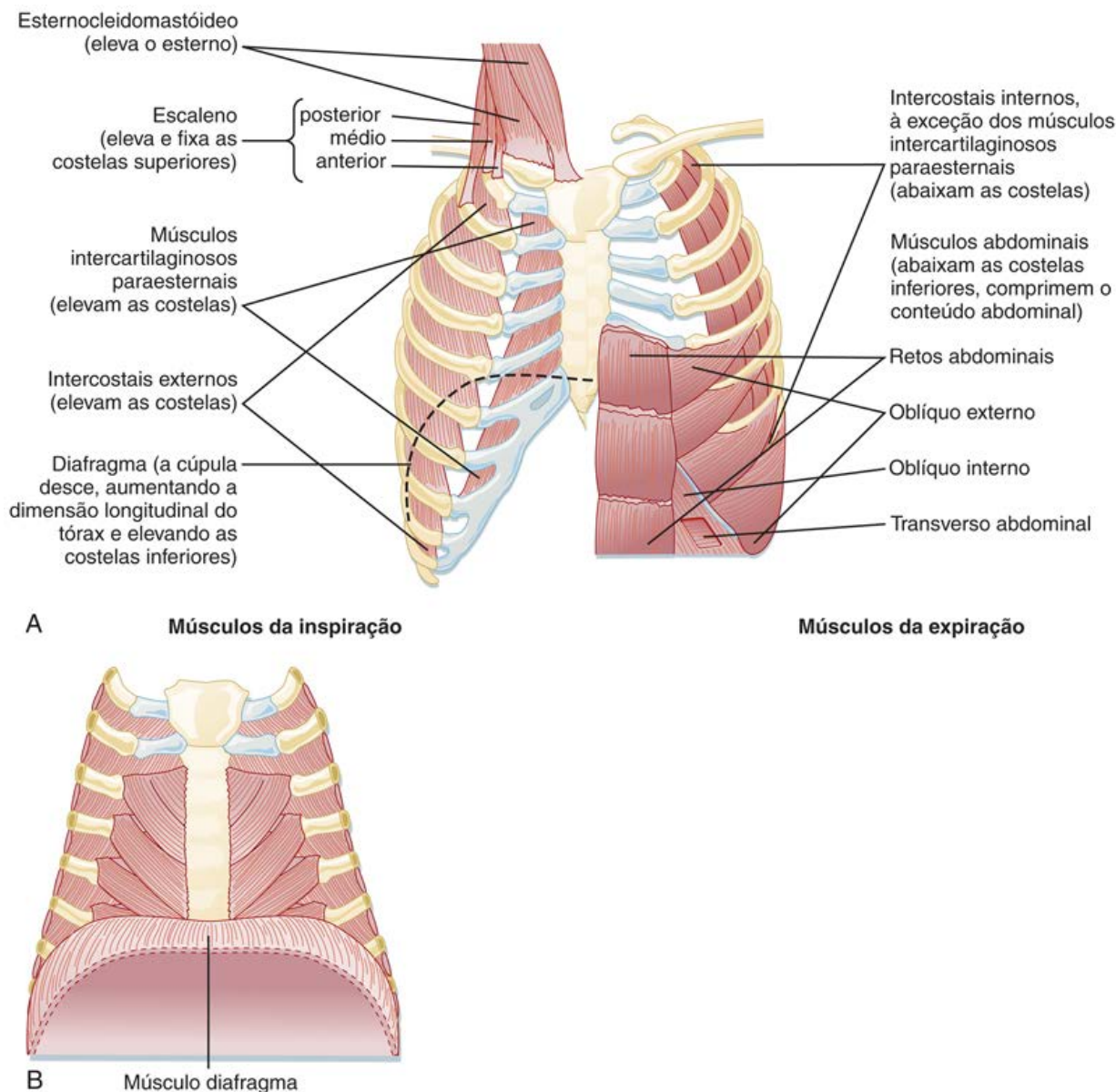


FIG. 20.10 Ilustrações dos Principais Músculos Respiratórios. A, Os músculos inspiratórios estão representados no lado esquerdo; e os expiratórios, no lado direito. B, Músculo diafragma em relação à caixa torácica. (Extraído de Garrity ER, Sharp JT. Respiratory muscles: function and dysfunction. Em: American College of Chest Physicians. Pulmonary and Critical Care Update. Vol 2. Park Ridge, IL: American College of Chest Physicians; 1986.)

Os outros músculos importantes da respiração são os músculos intercostais externos, que puxam as costelas para cima e para a frente durante a inspiração (Fig. 20.10), causando um aumento nos diâmetros lateral e anteroposterior do tórax. A inervação dos músculos intercostais externos tem origem nos nervos intercostais oriundos do mesmo nível da medula espinal (T1 e T2). A paralisia desses músculos não exerce qualquer efeito significativo sobre a respiração, visto que a respiração depende basicamente do diafragma. É por isso que as pessoas com lesões na parte inferior da medula espinal conseguem respirar espontaneamente. Somente quando a lesão está acima de C3, a pessoa fica completamente dependente de um respirador.

Os músculos acessórios da inspiração (os músculos escalenos, que elevam os esternocleidomastóideos; o alar nasal, que causa o alargamento das narinas; e os pequenos músculos do pescoço e da cabeça) não se contraem durante a respiração normal, mas se contraem vigorosamente durante o exercício e, na presença de uma significativa obstrução das vias aéreas, puxam ativamente a caixa torácica para cima. Durante a respiração normal, eles ancoram o esterno e as costelas superiores. Como as vias aéreas devem permanecer patentes durante a inspiração, os músculos da parede faríngea

(genioglossos e aritenóide) também são considerados músculos da inspiração. Todos os músculos da caixa torácica são músculos voluntários supridos por artérias e veias intercostais e innervados por nervos intercostais motores e sensoriais.

A expiração durante a respiração normal é passiva, mas se torna ativa durante o exercício e a hiperventilação. Os músculos mais importantes da expiração são os da parede abdominal (retos abdominais, oblíquos interno e externo, e transversos abdominais) e os músculos intercostais internos, que se opõem aos músculos intercostais externos (i. e., puxam as costelas para baixo e para dentro). Os músculos inspiratórios realizam o trabalho da respiração. Durante a respiração normal, essa carga de trabalho é baixa e os músculos inspiratórios possuem uma significativa reserva. Os músculos da respiração podem ser treinados para trabalhar mais, mas existe um limite de trabalho que eles podem realizar. A fraqueza dos músculos respiratórios pode prejudicar os movimentos da parede torácica, e a fadiga desses músculos é fator importante no desenvolvimento de insuficiência respiratória.

Embriologia, Desenvolvimento, Envelhecimento e Reparo dos Pulmões

O epitélio pulmonar origina-se como uma bolsa a partir do intestino anterior primitivo em 22 a 26 dias após a fertilização do óvulo. Esse único broto pulmonar ramifica-se para os pulmões primitivos direito e esquerdo. Nas 2 a 3 semanas seguintes, ocorrem novas ramificações, que criam o padrão de ramificação dicotômica e irregular. A patologista Lynne Reid descreveu “três leis de desenvolvimento pulmonar”: (1) A árvore brônquica desenvolve-se por volta da 16ª semana de vida intrauterina; (2) os alvéolos desenvolvem-se após o nascimento, o número de alvéolos aumenta até os 8 anos de idade e o tamanho dos alvéolos aumenta até que o processo de crescimento da parede torácica se complete na idade adulta; e (3) o desenvolvimento dos vasos pré-acinares (artérias e veias) ocorre paralelamente ao das vias aéreas, enquanto o dos vasos intra-acinares ocorre paralelamente ao dos alvéolos.



Na clínica

Como os músculos respiratórios produzem a força motriz para a ventilação, as doenças que afetam as propriedades mecânicas dos pulmões afetam os músculos da respiração. Por exemplo, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o trabalho da respiração aumenta devido à obstrução do fluxo de ar. A expiração deixa de ser passiva e exige a contração ativa dos músculos expiratórios. Além disso, a capacidade pulmonar total aumenta (veja o [Cap. 21](#)). A maior capacidade total dos pulmões força o diafragma para baixo, encurta as fibras musculares e diminui o raio de curvatura. Consequentemente, a função e a eficiência do diafragma se reduzem. Quando a carga de trabalho aumenta, os músculos respiratórios podem apresentar fadiga, exatamente como outros músculos esqueléticos. Os músculos respiratórios podem enfraquecer-se também nos pacientes com doenças neuromusculares (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave). Nessas doenças, a fraqueza dos músculos respiratórios pode comprometer os movimentos da parede torácica e resultar em insuficiência respiratória, embora as propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica permaneçam normais.

Portanto, os eventos intrauterinos que ocorrem antes de 16 semanas de gestação afetam o número de vias aéreas. Uma condição conhecida como hérnia diafragmática congênita é um exemplo de doença pulmonar congênita que ocorre em 6 a 8 semanas de gestação devido a um defeito que impede o fechamento do canal pleuroperitoneal e, consequentemente, a separação das cavidades torácica e abdominal; a presença do conteúdo abdominal no hemitórax pulmonar resulta no crescimento anormal do pulmão com redução do número de vias aéreas e alvéolos. Antes do nascimento de um bebê afetado, o epitélio alveolar é composto exclusivamente por células epiteliais do tipo II e somente após o nascimento elas células diferenciam-se em células epiteliais do tipo I.

O crescimento dos pulmões é semelhante e relativamente proporcional ao desenvolvimento do comprimento/estatura do corpo. A taxa de desenvolvimento é mais acelerada no período pré-natal e na pré-adolescência ($\approx$ 11 anos de idade), e os pulmões das meninas amadurecem mais cedo do que os dos meninos. Embora a taxa de crescimento dos pulmões diminua após a adolescência, o corpo e os pulmões mantêm um ritmo estável de crescimento até a idade adulta. A função pulmonar melhora em todas as fases de desenvolvimento; entretanto, depois que o tamanho ideal é alcançado no início da idade adulta (20 a 25 anos de idade), a função pulmonar começa a declinar com a idade. O declínio da função pulmonar resultante da idade, estimado em menos de 1% por ano, parece começar mais cedo e ser mais acelerado em pessoas que fumam ou estão expostas a fatores ambientais tóxicos. As principais insuficiências fisiológicas causadas pelo envelhecimento envolvem a capacidade e as respostas ventilatórias, especialmente durante o exercício, e elas resultam em uma ventilação anormal com perfusão normal. Além disso, a difusão dos gases diminui com a idade, provavelmente em decorrência de uma diminuição na área da superfície alveolar. O declínio da função pulmonar e as alterações na estrutura dos pulmões decorrentes da idade coincidem com as observações bioquímicas de presença de elevados níveis de elastina nos pulmões, o que poderia explicar algumas das anormalidades funcionais.



Ao nível celular

As células do tipo I não contêm sequestradores de radicais livres (i. e., superóxido dismutase) e são suscetíveis a lesões e morte induzidas por compostos tóxicos de O_2 e radicais livres (i. e., H_2O_2 , $OH^\cdot$ e $O_2^\cdot$). Em diversas doenças pulmonares inflamatórias, as células do tipo I morrem e o epitélio alveolar torna-se desnudo, com maior permeabilidade vascular e consequente acúmulo de fluidos (troca gasosa prejudicada). As células do tipo II contêm superóxido dismutase e, por essa razão, são mais resistentes aos radicais tóxicos de oxigênio. Essas células podem sobreviver e proliferar-se, diferenciando-se em células do tipo I para restaurar a arquitetura alveolar normal. Esse tipo de resposta depende de uma membrana basal intacta que sustente a proliferação das células do tipo II e é um exemplo de que a “ontogenia recapitula a filogenia”. Se a membrana basal não puder ser repopulada, o recurso de reparo do corpo é a deposição de colágeno e a cicatrização, uma condição que não propicia a troca gasosa. Na doença pulmonar que envolve a formação de cicatriz (i. e., fibrose pulmonar), o volume total dos pulmões diminui em decorrência da perda dos alvéolos e do comprometimento da difusão de O_2 para os capilares em razão de uma matriz espessada e impermeável. Historicamente, a fibrose pulmonar idiopática tem sido uma condição de difícil tratamento devido à falta de agentes terapêuticos específicos capazes de inibir a deposição de colágeno. Em ensaios clínicos, dois compostos terapêuticos (a pirfenidona e o nintedanibe) demonstraram retardar a progressão da doença e melhorar os resultados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. A pirfenidona é um pequeno composto de baixo peso molecular com propriedades anti-inflamatórias (reduz a síntese de pró-colágeno dos tipos I e II) e o nintedanibe é um inibidor da tirosina quinase (inibe o fator de crescimento do endotélio vascular e o fator de crescimento derivado de fibroblastos).

Pontos-Chave

1. Os pulmões mostram unidade anatômica e fisiológica; ou seja, cada unidade (segmento broncopulmonar) é estruturalmente idêntica e funciona exatamente como qualquer outra unidade.
2. As vias aéreas superiores (nariz, seios paranasais, faringe) condicionam o ar inspirado para a obtenção da temperatura, umidade e pressão atmosférica adequadas e controlam, através da epiglote, o fluxo de entrada de ar nos pulmões e de alimentos/líquidos no esôfago.
3. Os componentes das vias aéreas inferiores (traqueia, brônquios, bronquíolos) são considerados vias aéreas de condução nas quais o ar é transportado para as unidades de troca gasosa compostas por bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos.
4. Os pulmões possuem um sistema circulatório duplo com características peculiares. Com capacidade para acomodar grandes volumes de sangue em baixa pressão, o sistema circulatório pulmonar traz o sangue desoxigenado do ventrículo direito para as unidades de troca gasosa existentes no pulmão. A circulação brônquica tem origem na aorta e oxigena (O_2) o parênquima pulmonar.
5. A respiração é automática; os pulmões são innervados pelo sistema nervoso autônomo do SNP sob controle do SNC. A estimulação parassimpática resulta na constrição dos músculos lisos das vias aéreas (estreitamento das vias aéreas), enquanto a estimulação simpática resulta no relaxamento desses músculos (abertura das vias aéreas).
6. A inspiração é a fase ativa da respiração. O diafragma é o principal músculo da respiração, e a sua contração cria uma diferença pressórica (resposta mecanorreceptora) entre o tórax e o diafragma (pressão negativa no tórax), induzindo a inspiração.
7. O centro respiratório está localizado na porção superior da medula espinal e regula a respiração com a contribuição de circuitos sensoriais de retroalimentação (mecanorreceptores e quimiorreceptores).

Leituras Adicionais

- Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development—alveolar formation and growth. *Biol Neonate*. 2006;89:313–322.
- Hameed A, Sherkheli MA, Hussain A, Ul-haq R. Molecular and physiological determinants of pulmonary developmental biology: a review. *Am J Biomed Res*. 2013;1:13–24.
- Harding R, Pinkerton KE, eds. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. London: Academic Press; 2014.
- Hatrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol*. 2007;70:431–457.
- Reynolds HY. Lung inflammation and fibrosis: an alveolar macrophage-centered perspective from the 1970s to 1980s. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:98–102.
- Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:377–400.
- Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial cell-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:625–645.
- Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al. Lung organogenesis. *Curr Top Devel Bio*. 2010;90:73–158.

Mecânica Estática dos Pulmões e da Parede Torácica

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Defina as diferentes pressões no sistema respiratório.
2. Explique como se cria o gradiente de pressão.
3. Defina e descreva como são aferidos os diferentes volumes pulmonares.
4. Explique como a mecânica estática dos pulmões determina os volumes pulmonares.
5. Defina a complacência pulmonar.
6. Explique de que maneira o surfactante afeta a complacência pulmonar e descreva a sua importância na manutenção de volumes alveolares desiguais.

Para realizar a sua função primária de troca gasosa, o ar deve entrar e sair dos pulmões. As propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica determinam a facilidade ou a dificuldade dessa circulação de ar. A mecânica pulmonar é o estudo das propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica (incluindo o diafragma, a cavidade abdominal e os músculos da região anterior do abdome). A mecânica pulmonar é importante para o modo como os pulmões funcionam tanto normalmente quanto na presença de doença, uma vez que a maioria das doenças pulmonares afeta as propriedades mecânicas dos pulmões ou da parede torácica, ou ambas. Além disso, a morte por doença pulmonar é quase sempre resultante de fadiga dos músculos respiratórios, que resulta de uma incapacidade dos músculos respiratórios para superar as propriedades mecânicas alteradas dos pulmões ou da parede torácica, ou de ambos. A mecânica pulmonar inclui a mecânica estática (as propriedades mecânicas de um pulmão cujo volume não muda com o tempo) e a mecânica dinâmica (as propriedades de um pulmão cujo volume muda com o tempo). A mecânica dinâmica dos pulmões e da parede torácica é descrita no [Capítulo 22](#).

Pressões no Sistema Respiratório

Nas pessoas saudáveis, os pulmões e a parede torácica funcionam juntos como uma unidade. Entretanto, entre essas estruturas está o espaço pleural, que, em condições normais, é considerado como um espaço potencial (ou virtual). Como os pulmões e a parede torácica funcionam juntos, as variações de seus respectivos volumes são iguais durante a inspiração e a expiração. As variações de volume dos pulmões e da parede torácica são determinadas por alterações na pressão circundante. Convencionalmente, a pressão no interior dos pulmões e da parede torácica é referenciada em relação à pressão atmosférica, que é considerada 0. Portanto, uma pressão negativa no espaço pleural é uma pressão inferior à pressão atmosférica. Também de acordo com a convenção, a pressão em superfícies como os pulmões ou a parede torácica tem sido definida como a diferença entre as pressões interna e externa à superfície. As diferenças pressóricas nos pulmões e na parede torácica são definidas como pressões transmuralis (em uma parede ou superfície). Para o pulmão, essa pressão transmural é denominada pressão transpulmonar (P_t) e é definida como a diferença pressórica entre os espaços de ar (pressão alveolar [P_A]) e a pressão em torno do pulmão (pressão pleural [P_{pl}]):

$$P_L = P_A - P_{pl} \quad \text{Equação 21.1}$$

A pressão transmural na parede torácica (P_w) é a diferença entre a pressão pleural (interna) (P_{pl}) e a pressão em torno da parede torácica (P_b), que é a pressão atmosférica ou a pressão da superfície do corpo:

$$P_w = P_{pl} - P_b \quad \text{Equação 21.2}$$

A pressão no sistema respiratório (P_{rs}) é a soma da pressão nos pulmões com a pressão na parede torácica:

$$\begin{aligned} P_{rs} &= P_L - P_w \\ &= (P_A - P_{pl}) + (P_{pl} - P_b) \\ &= P_A - P_b \end{aligned} \quad \text{Equação 21.3}$$

Como é Criado um Gradiente de Pressão

O ar entra e sai dos pulmões de áreas de pressão mais alta para áreas de pressão mais baixa. Na ausência de um gradiente de pressão, não há fluxo de ar. Portanto, ao final da inspiração e da expiração, que são períodos de tempo nos quais não há fluxo de ar, a pressão alveolar (P_A) é a mesma que a pressão atmosférica (P_b), e não há gradiente de pressão ($P_b - P_A = 0$). A pressão pleural nesses mesmos momentos, no entanto, não é igual a 0. Antes do início da inspiração, a pressão pleural nas pessoas normais é de aproximadamente -3 a -5 cm H₂O. Consequentemente, a pressão no espaço pleural é negativa em relação à pressão atmosférica. Essa pressão negativa é criada pela pressão pulmonar de retração elástica e atua de modo a “afastar o pulmão” da parede torácica. Entretanto, o pulmão não consegue se afastar da parede torácica, uma vez que os dois funcionam como uma unidade. Desse modo, a pressão pulmonar de retração elástica é balanceada pela expansão da parede torácica.

Com o início a inspiração, os músculos do diafragma e da parede torácica contraem-se, provocando um movimento do diafragma para baixo e um movimento da caixa torácica para fora e para cima. Consequentemente, a pressão pleural diminui durante a inspiração. Essa pressão pleural negativa é transmitida para o tecido pulmonar e resulta na redução da pressão alveolar. Quando a pressão alveolar cai abaixo de 0 (i. e., da pressão atmosférica para uma pressão mais baixa), os gases entram nas vias aéreas quando a glote está aberta. À medida que os gases fluem pelas vias aéreas e chegam aos alvéolos, o gradiente de pressão ao longo das vias aéreas cai, e o fluxo cessa quando deixa de existir um gradiente da pressão atmosférica para a pressão alveolar. A redução da pressão pleural no início da inspiração em decorrência da contração muscular inspiratória é maior do que a queda transmitida à pressão alveolar e, consequentemente, a pressão transpulmonar no início da inspiração é positiva ([Equação 21.1](#)). Uma pressão transpulmonar positiva é necessária para aumentar o volume pulmonar, o qual aumenta à medida que a pressão transpulmonar sobe ([Fig. 21.1](#)). Do mesmo modo, durante a inspiração, a parede torácica expande-se, adquirindo maior volume. Como a pressão pleural é negativa em relação à pressão atmosférica durante a respiração em repouso, a pressão transmural na parede torácica é negativa ([Equação 21.2](#)).

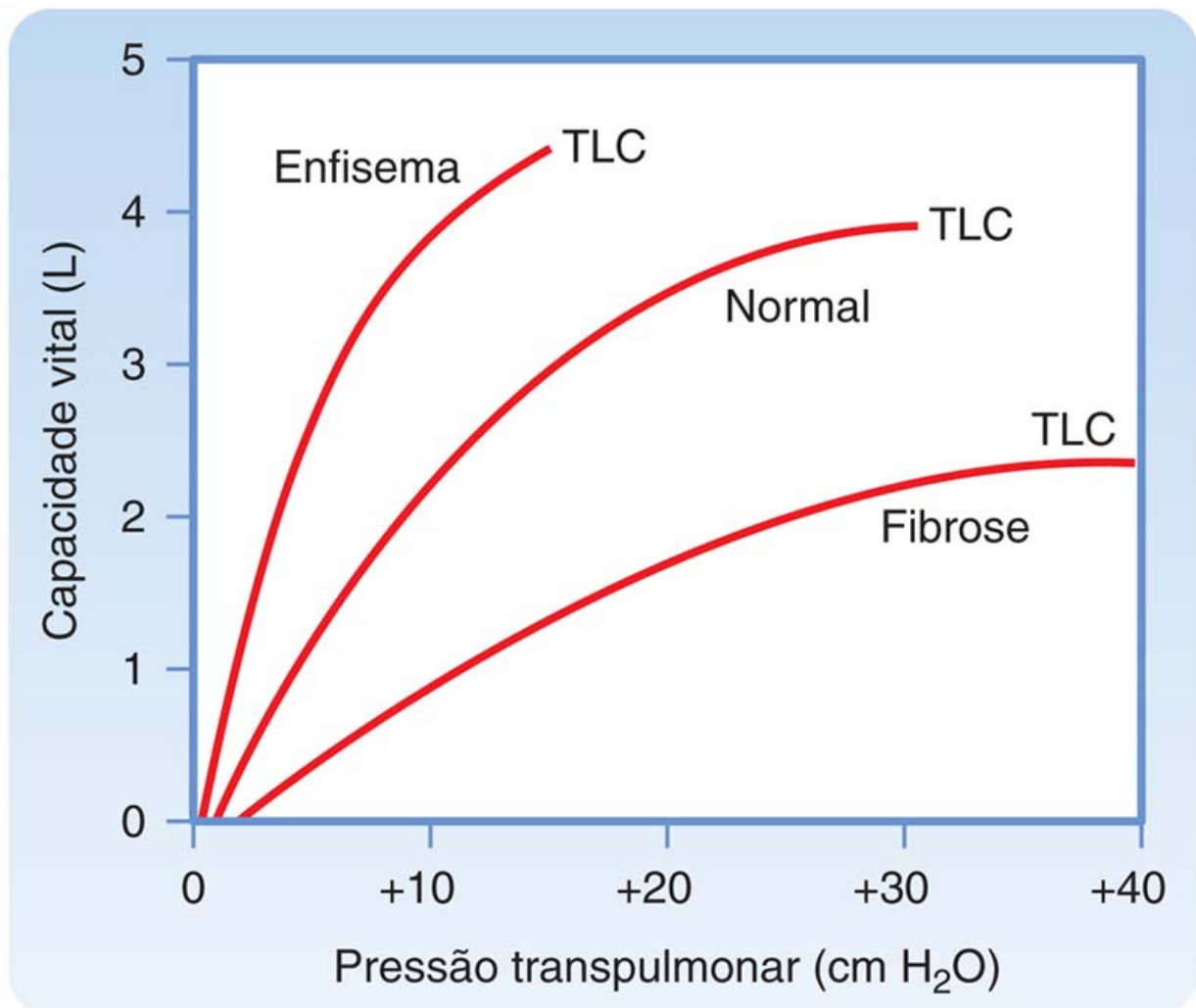
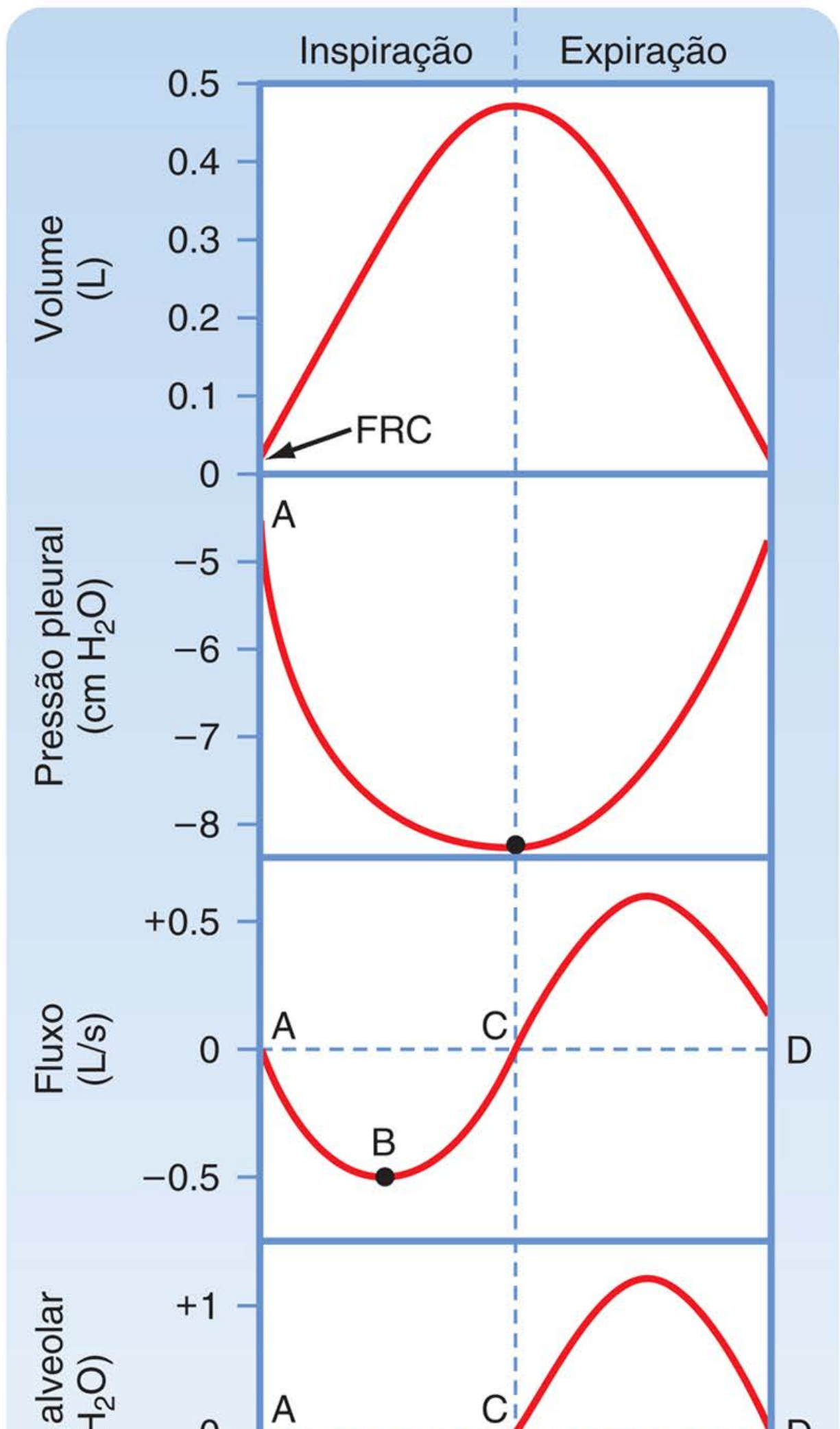


FIG. 21.1 Volume Pulmonar em Função da Pressão Transpulmonar na Saúde e na Doença. Quando a pressão transpulmonar aumenta, o volume pulmonar também aumenta. A figura mostra também as variações do volume pulmonar na presença de enfisema e fibrose pulmonar. Observe que para a mesma alteração da pressão transpulmonar, na presença de um desses dois tipos de doença, as variações do volume pulmonar são diferentes. TLC, capacidade pulmonar total (o volume total de gases contido nos pulmões).

Na expiração, o diafragma desloca-se mais para cima no tórax, a pressão pleural aumenta (i. e., torna-se menos negativa), a pressão alveolar torna-se positiva, a glote se abre e os gases voltam a se deslocar de uma pressão mais alta (alveolar) para uma pressão mais baixa (atmosférica). Nos alvéolos, a força motriz da expiração é a soma da retração elástica dos pulmões com a pressão pleural (veja o [Cap. 22](#)). A [Figura 21.2](#) mostra essa relação entre as variações pressóricas, as variações do fluxo de ar e as variações volumétricas durante a inspiração e a expiração. Durante a respiração cíclica nas pessoas normais, a redução da pressão alveolar no início da inspiração é pequena (1 cm a 3 cm H₂O) e é muito maior nas pessoas com obstrução das vias aéreas devido à maior redução pressórica que ocorre nas vias aéreas obstruídas. Na ausência de um gradiente de pressão, o fluxo de ar cessa, o que ocorre sempre que a pressão alveolar e a pressão atmosférica são iguais.



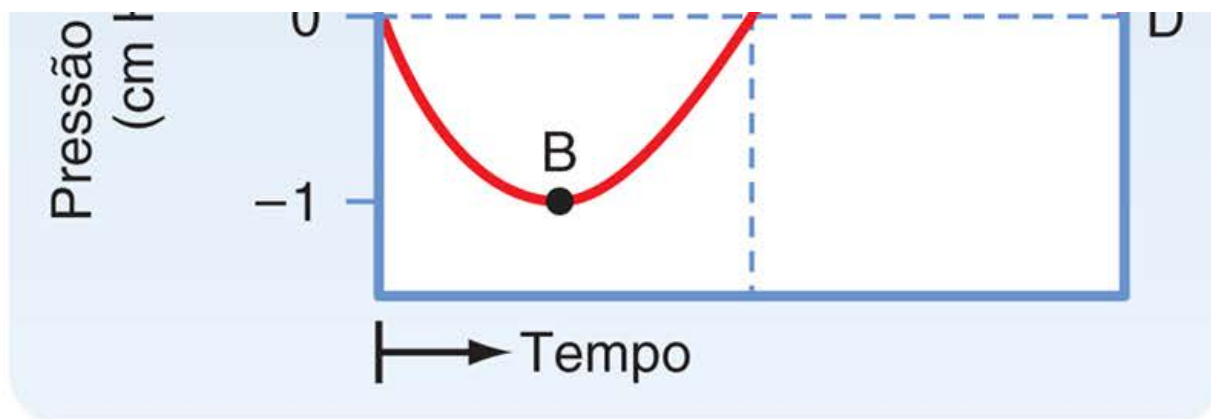


FIG. 21.2 Variações das Pressões Alveolar e Pleural durante a Respiração em Repouso (Volume Corrente). A inspiração está representada à esquerda da linha pontilhada vertical, e a expiração, à sua direita. As pressões positivas (em relação à pressão atmosférica) estão representadas acima da linha pontilhada horizontal, a as pressões negativas, abaixo dela. Veja detalhes no texto. Nos pontos de ausência de fluxo (pontos A e C), a pressão alveolar é igual a 0. FRC, capacidade residual funcional.

Volumes Pulmonares e Suas Aferições

Os volumes pulmonares (Fig. 21.3) e os fatores determinantes desses volumes são componentes importantes da mecânica pulmonar e desempenham um papel importante no trabalho da respiração (veja o Cap. 22). Todos os volumes pulmonares são subdivisões da capacidade pulmonar total (TLC), o volume total de ar contido no pulmão no ponto de inspiração máxima. Os volumes pulmonares são reportados em litros tanto como volumes quanto como capacidades. Uma capacidade é composta por dois ou mais volumes. Muitos volumes pulmonares são aferidos com um espirômetro. Pede-se ao paciente que primeiro respire normalmente no espirômetro, e o volume de ar (o volume corrente [V_T]) que entra e sai dos pulmões a cada respiração em repouso é aferido. O paciente, então, inspira ao máximo e expira forçada e completamente, aferindo-se o volume de ar expirado. O volume total de ar expirado, de uma inspiração máxima para uma expiração máxima, é a capacidade vital (VC). O volume residual (RV) é o ar restante nos pulmões após uma expiração completa. A TLC é a soma de VC e RV; é o volume total de ar contido nos pulmões ao final da inspiração máxima e inclui o volume de ar que pode ser deslocado (VC) e o volume de ar sempre presente (retido) nos pulmões (RV). A capacidade residual funcional (FRC) é o volume de ar contido nos pulmões ao final da expiração durante a respiração em repouso; é também conhecida como volume de repouso dos pulmões. A FRC consiste no RV e no volume de reserva expiratório (o volume de ar que pode ser expirado a partir da FRC e do RV).

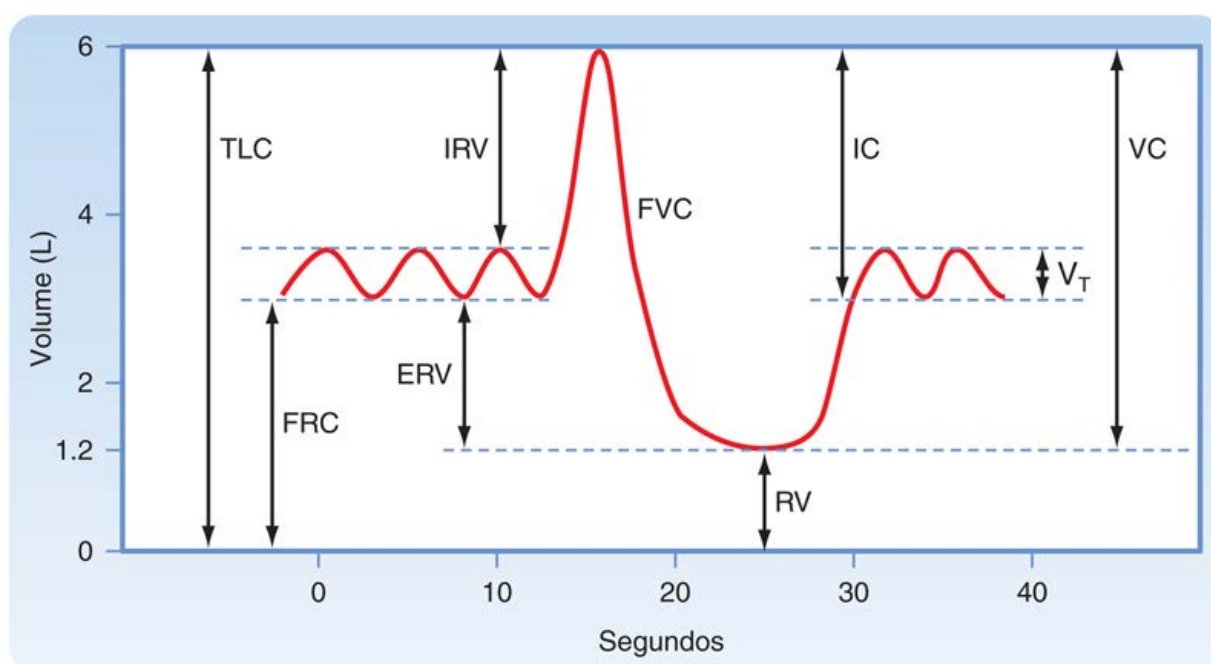


FIG. 21.3 Os Diversos Volumes e Capacidade Pulmonares. ERV, volume de reserva expiratório; FRC, capacidade residual funcional; FVC, capacidade vital forçada; IC, capacidade inspiratória; IRV, volume de reserva inspiratório; RV, volume residual; TLC, capacidade pulmonar total; VC, capacidade vital; V_T , volume corrente.

Aferição dos Volumes Pulmonares

O RV e a TLC podem ser aferidos de duas maneiras: por diluição do hélio e por pletismografia corporal. Ambos os métodos são utilizados clinicamente e fornecem informações valiosas sobre a função e as doenças pulmonares. A técnica de diluição do hélio é o método mais antigo e mais simples, mas geralmente é menos preciso do que a pletismografia corporal, que requer um equipamento sofisticado e caro.



Na clínica

Geralmente, os testes de função pulmonar são utilizados para diagnosticar anormalidades e avaliar a progressão das doenças pulmonares, podendo distinguir os dois principais tipos de processos fisiopatológicos pulmonares: doenças pulmonares obstrutivas e doenças pulmonares restritivas. Por exemplo, nas pessoas normais, a relação entre o RV e a TLC é inferior a 0,25. Portanto, em uma pessoa saudável, aproximadamente 25% do volume total de ar contido nos pulmões é retido. Nas doenças pulmonares obstrutivas, a elevação da relação RV/TLC é resultante de um aumento desproporcional do RV em relação a qualquer aumento da TLC. Por outro lado, nas doenças pulmonares restritivas, a elevação da relação RV/TLC é causada por uma redução da TLC.

Nas pessoas normais, a FRC aferida por diluição do hélio e a FRC aferida por pletismografia são iguais ([Tabela 21.1](#)). Isso não se aplica às pessoas com doença pulmonar. A FRC aferida por diluição do hélio é o volume de gás contido no pulmão que se comunica com as vias aéreas, enquanto a FRC aferida por pletismografia é o volume total de gás contido nos pulmões ao final de uma expiração normal. Se uma quantidade significativa de gases permanecer retida nos pulmões (em decorrência do fechamento prematuro das vias aéreas; veja o [Cap. 22](#)), a FRC determinada pela pletismografia é consideravelmente mais elevada do que aquela determinada pela diluição do hélio.



Na clínica

Na técnica de diluição do hélio, adiciona-se uma concentração conhecida (C_1) de gás inerte (como o hélio) a uma cabine de volume conhecido (V_1). A cabine, então, é conectada a um volume (V_2) desconhecido (o volume pulmonar a ser aferido). Decorrido o tempo adequado para a distribuição do gás inerte, afere-se sua nova concentração (C_2). A mudança de concentração do gás inerte é, então, utilizada para determinar o novo volume de distribuição do gás inerte ([Fig. 21.4](#)). Especificamente,

$$C_1 \times V_1 = C_2 (V_1 + V_2)$$

Na pletismografia corporal (cabine pletismográfica), a lei dos gases de Robert Boyle – de que a pressão multiplicada pelo volume é constante (em uma temperatura constante) – é utilizada para aferir os volumes pulmonares. O paciente se senta dentro de uma cabine hermeticamente fechada ([Fig. 21.5](#)) e respira por um bocal conectado a um sensor de fluxo (pneumotacógrafo). O paciente faz um esforço de respiração ofegante contra um bocal fechado. Durante a fase expiratória da manobra, o gás contido nos pulmões é comprimido, o volume pulmonar diminui e a pressão no interior da cabine cai porque o volume gasoso em seu interior aumenta. Conhecendo-se o volume da cabine e a variação pressórica da cabine no nível da boca, é possível calcular a variação do volume (ΔV) pulmonar:

$$P_1 \times V = P_2 (V - \Delta V)$$

onde P_1 e P_2 são as pressões ao nível da boca e V é a capacidade residual funcional. A partir da aferição da capacidade residual funcional, é possível registrar a capacidade inspiratória como o volume de ar inspirado acima da capacidade residual funcional e determinar o volume de reserva expiratório como o volume de gás expirado a partir da capacidade residual funcional. Essas aferições, então, podem ser utilizadas para determinar os demais volumes pulmonares.

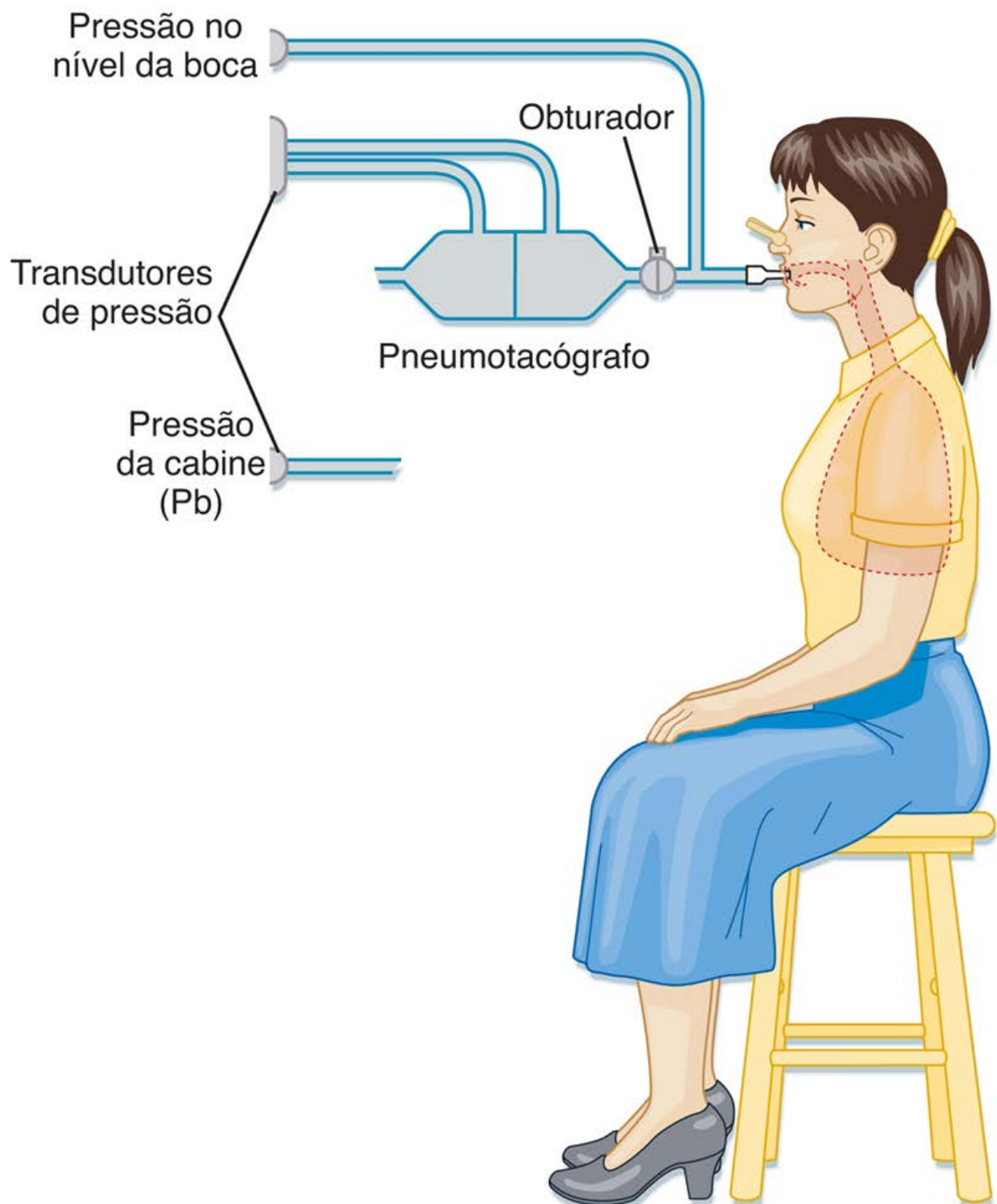


FIG. 21.5 A Pletismografia Corporal. Observe que a cabine dentro da qual a paciente está sentada não aparece na figura.

Tabela 21.1

Valores Normais (Média dos Adultos do Sexo Masculino de Etnia Branca)

Volumes Pulmonares	
Capacidade residual funcional (FRC)	2,4 L
Capacidade pulmonar total (TLC)	6 L
Volume corrente (V _T)	0,5 L
Frequência respiratória (f)	12/min
Mecânica Estática	
Pressão pleural (P _{pl}) média	-5 cm H ₂ O
Complacência da parede torácica (C _w) na FRC	0,2 L/cm H ₂ O
Complacência pulmonar (C _L) na FRC	0,2 L/cm H ₂ O

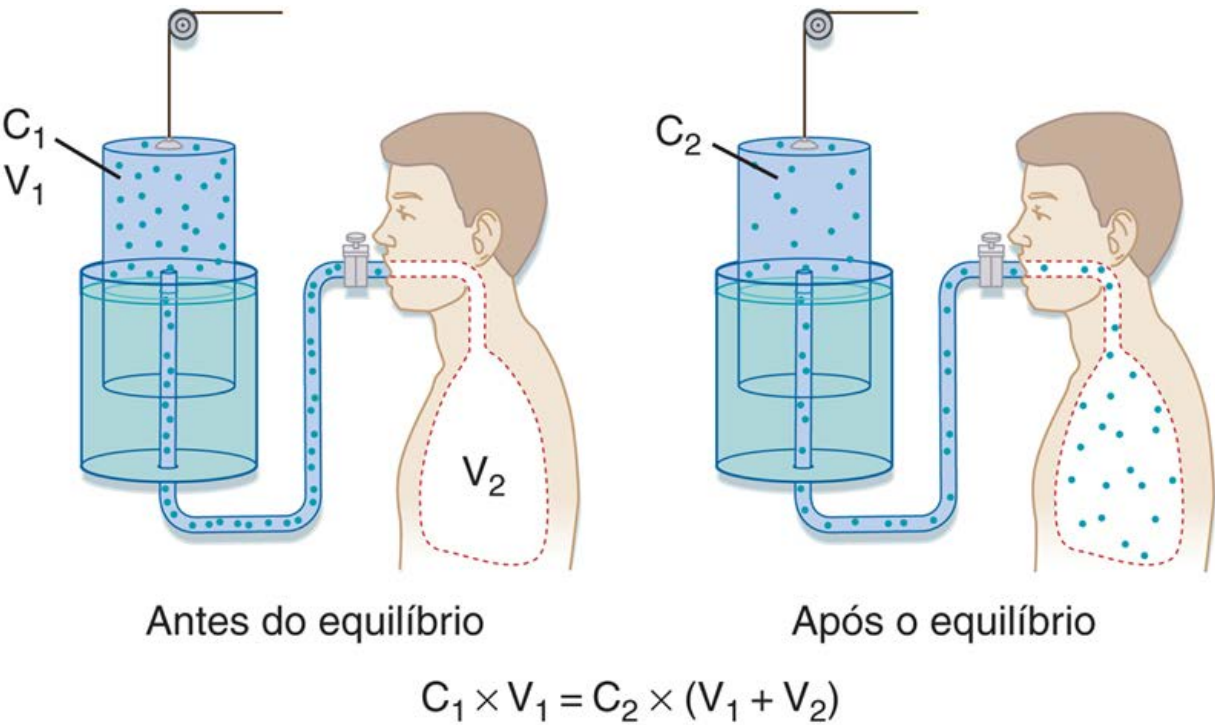


FIG. 21.4 Aferição do Volume Pulmonar por Diluição do Hélio. C₁, concentração conhecida de um gás inerte; C₂, nova concentração do gás (anteriormente desconhecida); V₁, volume conhecido de uma cabine; V₂, volume pulmonar (inicialmente desconhecido).

Determinantes do Volume Pulmonar

O que determina o volume de ar nos pulmões na TLC ou no RV? A resposta está nas propriedades do parênquima pulmonar e na interação entre os pulmões e a parede torácica. Nos indivíduos saudáveis, os pulmões e a parede torácica sempre funcionam juntos como uma unidade. Os pulmões contêm fibras elásticas que (1) se estiram sob tensão, resultando no aumento do volume pulmonar, e (2) se retraem passivamente quando a tensão cessa, resultando na redução do volume pulmonar. A retração elástica do parênquima pulmonar é muito alta. Na ausência de forças externas (como a força gerada pela parede torácica), os pulmões esvaziam-se quase totalmente (10% da TLC). Da mesma forma, o volume da parede pulmonar pode aumentar quando os músculos respiratórios se estiram e diminuir quando os músculos respiratórios se encurtam. Na teórica ausência de parênquima pulmonar, o volume de repouso da parede torácica aumenta, correspondendo a aproximadamente 60% da TLC.

Os volumes pulmonares são determinados pelo equilíbrio entre as propriedades elásticas dos pulmões e as propriedades dos músculos da parede torácica. O volume máximo de ar contido nos pulmões e na parede torácica (i. e., a TLC) é controlado pelos músculos inspiratórios (veja o [Cap. 20](#)). Com o aumento do volume pulmonar, os músculos da parede torácica alongam-se progressivamente. À medida que esses músculos se alongam, a sua capacidade de gerar força diminui.

A TLC ocorre quando os músculos inspiratórios da parede torácica não conseguem gerar a força adicional necessária para distender ainda mais os pulmões e a parede torácica. Da mesma forma, o volume mínimo de ar contido nos pulmões (i. e., o volume residual) é controlado pela força muscular expiratória. A redução do volume pulmonar resulta no encurtamento dos músculos expiratórios, o que, por sua vez, resulta na redução da força muscular. A redução do volume pulmonar está associada também ao aumento da pressão de expansão da parede torácica para fora. O RV ocorre quando a força muscular expiratória é insuficiente para produzir uma redução ainda maior do volume da parede torácica.

A FRC, ou o volume pulmonar ao final de uma expiração normal, é determinado pelo equilíbrio entre a pressão de retração elástica gerada pelo parênquima pulmonar para diminuir de tamanho (retração para dentro) e a pressão gerada pela parede torácica para aumentar de tamanho (expansão para fora). Quando os músculos da parede torácica são fracos, a FRC diminui (retração elástica dos pulmões > força dos músculos da parede torácica). Na presença de obstrução das vias aéreas, a FRC aumenta devido ao fechamento prematuro das vias aéreas, havendo retenção do ar nos pulmões (veja o Cap. 22).

Relações Pressão-Volume

É possível fazer uma série de observações importantes a partir do exame das curvas pressão-volume dos pulmões, da parede torácica e do sistema respiratório (Fig. 21.6). No volume pulmonar de repouso (a FRC), a retração elástica dos pulmões atua no sentido de reduzir o volume pulmonar, mas essa retração é compensada pela expansão da parede torácica para fora, que atua no sentido de aumentar o volume pulmonar. Na FRC, essas forças são iguais e opostas, e os músculos apresentam-se relaxados. Consequentemente, a pressão transmural no sistema respiratório (P_{rs}) na FRC é igual a 0. Na TLC, tanto a pressão pulmonar quanto a pressão da parede torácica são positivas, e ambas requerem pressão positiva de distensão transmural. Na ausência dos pulmões, o volume de repouso da parede torácica é o volume em que a pressão transmural da parede torácica é igual a 0 e corresponde a aproximadamente 60% da TLC. Em volumes superiores a 60% da TLC, a parede torácica retrai-se e é necessária uma pressão transmural positiva, enquanto em volumes abaixo de 60%, a parede torácica tende a se expandir.

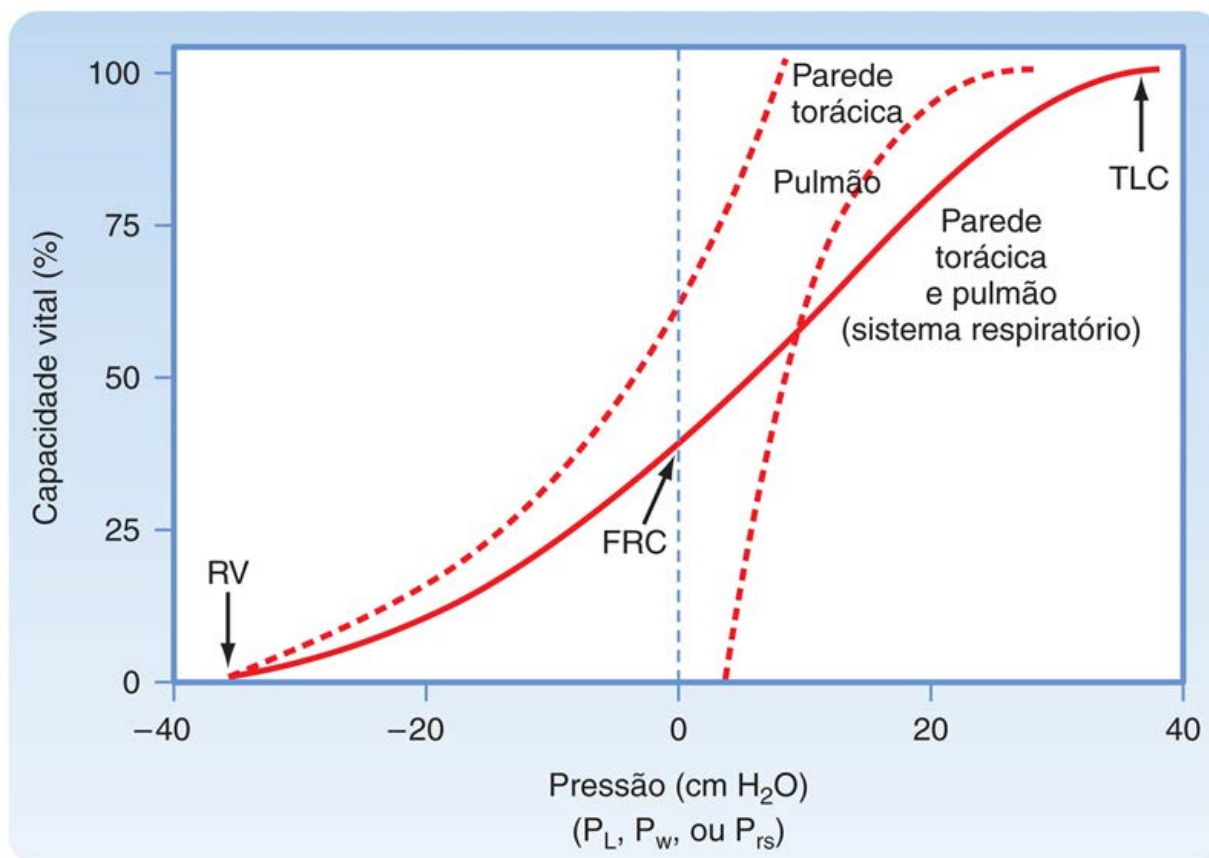


FIG. 21.6 Relaxamento da Curva Pressão-Volume dos Pulmões, da Parede Torácica e do Sistema Respiratório. A curva do sistema respiratório é a soma das curvas individuais. A curva dos pulmões é a mesma do pulmão normal mostrado na Figura 21.1. FVC, capacidade vital forçada; P_L , pressão transpulmonar; P_{rs} , pressão no sistema respiratório; P_w , pressão transmural na parede torácica; RV, volume residual; TLC, capacidade pulmonar total.

Os pulmões propriamente ditos atingem o seu menor tamanho quando a pressão transpulmonar é igual a 0. Os pulmões, no entanto, não estão totalmente desprovidos de ar quando a pressão transpulmonar é igual 0, dadas as propriedades redutoras da tensão superficial do surfactante (veja a seção “Surfactante”). A pressão transmural de um pulmão saudável

por si só se nivela em pressões superiores a 20 cm H₂O porque os limites elásticos dos pulmões foram alcançados. Portanto, uma elevação adicional da pressão transmural produz pouca alteração volumétrica, e a complacência (veja a seção “Complacência Pulmonar”) é baixa. O tecido conjuntivo (colágeno, elastina) limita uma distensão maior. Se for aplicada mais pressão, os alvéolos próximos à superfície pulmonar podem romper-se e o ar pode escapar para o espaço pleural. É o que se chama pneumotórax. Na presença de um pneumotórax ou quando o tórax é aberto, como durante uma cirurgia torácica, os pulmões e a parede torácica deixam de funcionar como uma unidade. Os pulmões retraem-se até que a pressão transpulmonar seja igual a 0; a parede torácica, então, aumenta de tamanho até que pressão transtorácica seja igual a 0.

A relação entre a pressão transpulmonar e as pressões pleural, alveolar e de retração elástica encontra-se representada na [Figura 21.7](#). A pressão alveolar é a soma da pressão pleural com a pressão de retração elástica (P_{el}) dos pulmões:

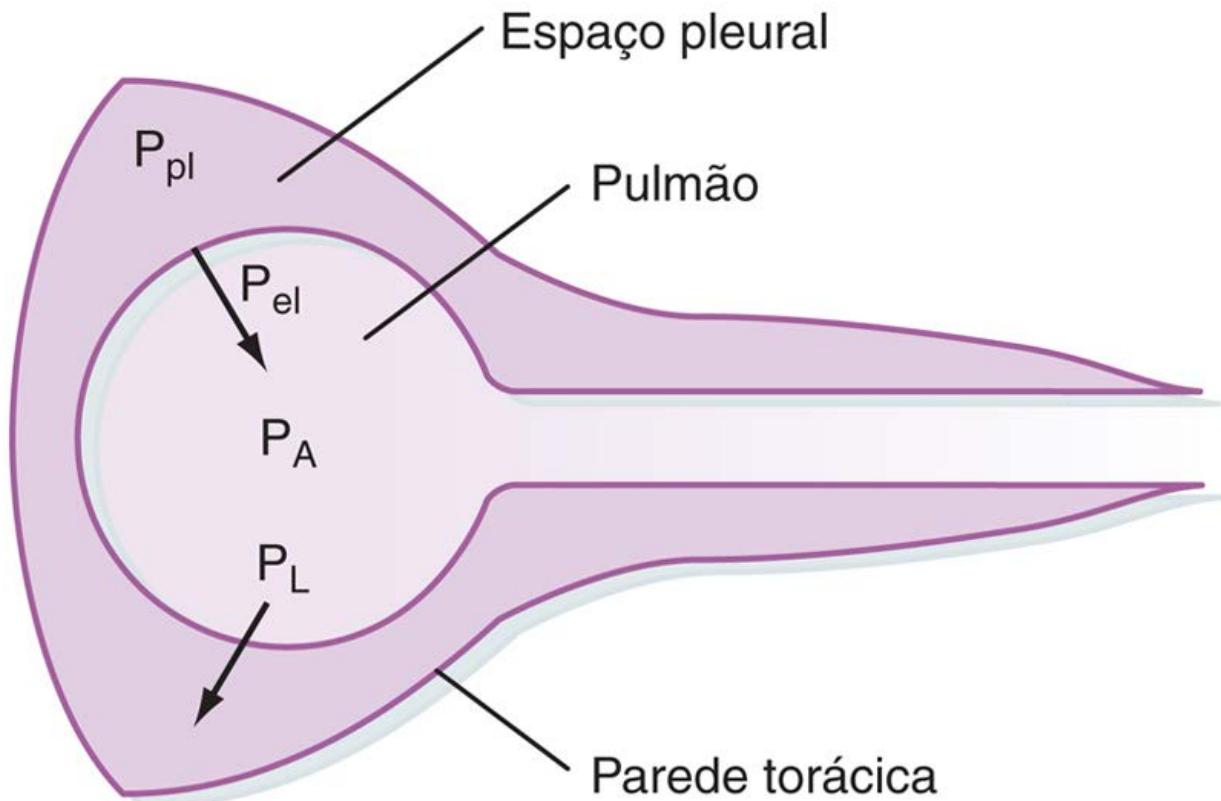


FIG. 21.7 Relação entre a pressão transpulmonar (P_L) e as pressões pleural (P_{pl}), alveolar (P_A) e de retração elástica (P_{el}) dos pulmões. A pressão alveolar é a soma da pressão pleural com a pressão de retração elástica. A pressão transpulmonar é a diferença entre a pressão alveolar e a pressão pleural.

$$P_A = P_{pl} - P_{el} \quad \text{Equação 21.4}$$

Como a pressão transpulmonar (P_L) = $P_A + P_{pl}$,

$$P_L = (P_d - P_{pl}) - P_{pl} \quad \text{Equação 21.5}$$

$$P_L = P_d$$

Em geral, a P_L é a pressão de distensão pulmonar, enquanto a P_{el} é a pressão que tende a provocar o colapso pulmonar. A retração elástica pulmonar aumenta à medida que os pulmões se insuflam.

Complacência Pulmonar

A complacência pulmonar (C_L) é uma medida das propriedades elásticas dos pulmões e reflete a facilidade com que os pulmões se distendem. A complacência pulmonar é definida como a variação do volume pulmonar resultante de uma alteração de 1 cm H₂O da pressão de distensão dos pulmões. As unidades de complacência são expressas em mililitros (ou litros) por centímetro de água. Quando a complacência pulmonar é alta, os pulmões se distendem facilmente; quando baixa (pulmão “enrijecido”), os pulmões não se distendem com facilidade. A complacência pulmonar (C_L) é expressa como

$$C_L = \Delta V / \Delta P$$

Equação 21.6

onde ΔV é a variação volumétrica e ΔP é a variação pressórica. Graficamente, a complacência pulmonar é representada pela inclinação da linha entre dois pontos no ramo de desinsuflação da alça pressão-volume (Fig. 21.8). A complacência de um pulmão humano normal é de aproximadamente 0,2 L/cm H₂O, mas varia de acordo com o volume pulmonar. Vale notar que o pulmão é menos distensível em volumes elevados. Por essa razão, a complacência é corrigida para o volume pulmonar em que ela é aferida (complacência específica; Fig. 21.9). Em geral, a complacência pulmonar não é aferida para fins clínicos porque requer a colocação de um balão esofágico. O balão esofágico, que é conectado a um transdutor de pressão, é um excelente marcador substituto da pressão pleural, que é muito difícil de aferir diretamente. A variação da pressão pleural (P_{pl}) é aferida em função da variação do volume pulmonar; isto é, $C_L = \Delta V / \Delta P_{pl}$ ou $\Delta P_{pl} = \Delta C_L$.

Tensão Superficial e Surfactante

Tensão Superficial

Além das propriedades elásticas dos pulmões, outro importante fator determinante da complacência pulmonar é o surfactante e o seu efeito sobre a tensão superficial.

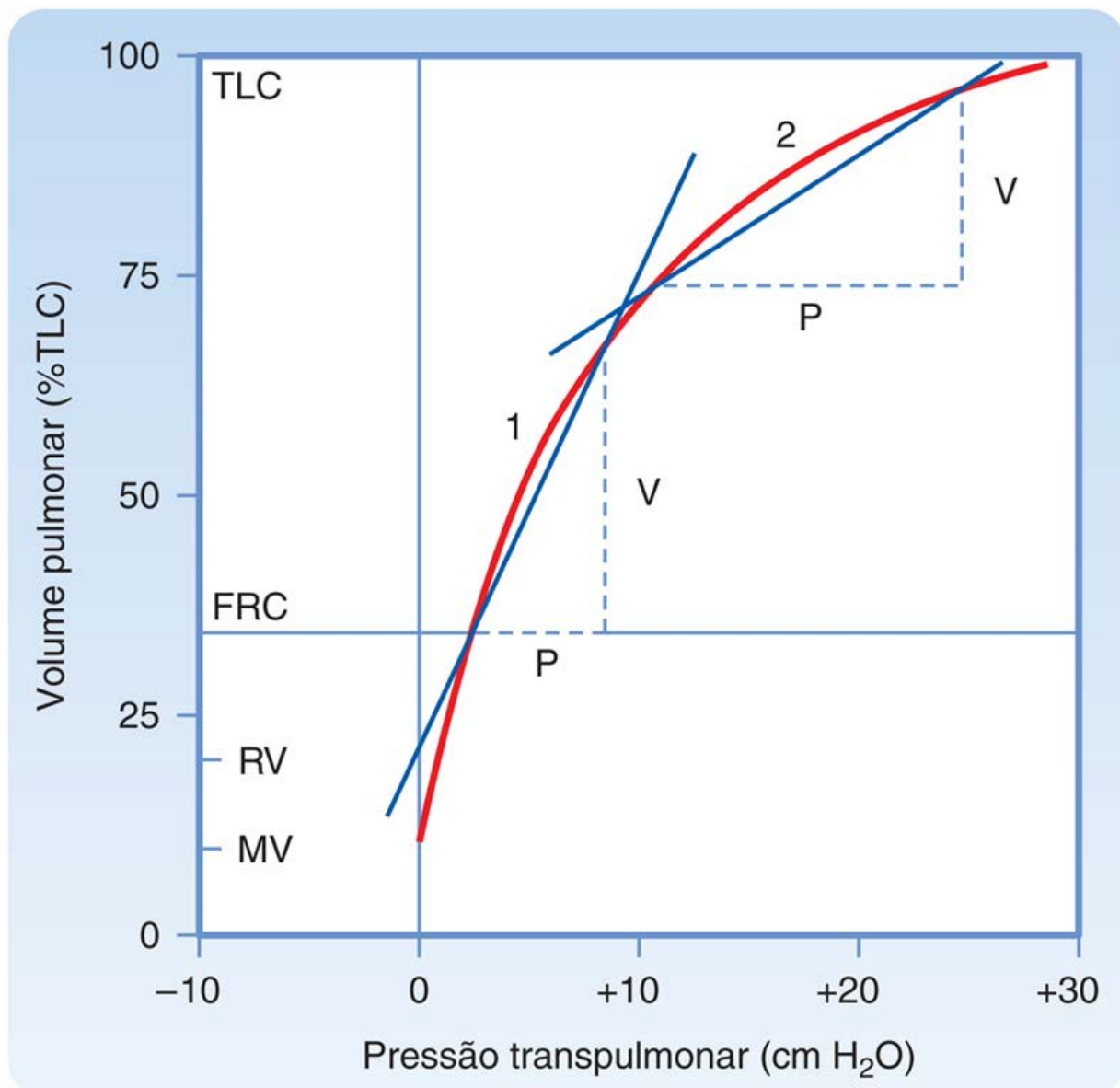


FIG. 21.8 Curva de Desinsuflação Pressão-Volume. O paciente inspira até a capacidade total dos pulmões e a pressão transpulmonar é aferida com o auxílio de um balão esofágico (que mede a pressão pleural). Em seguida, o paciente expira lentamente e a pressão é aferida nos pontos com ausência de fluxo, quando os músculos respiratórios estão relaxados. A curva pressão-volume dos pulmões não é a mesma na insuflação (não mostrada na figura) e na expiração. Essa diferença é denominada histerese e é causada pela ação do surfactante. Convencionalmente, utiliza-se a curva de desinsuflação pressão-volume para fins de aferição. A complacência em qualquer ponto ao longo dessa curva é a variação volumétrica por variação de pressão. A curva demonstra que a complacência pulmonar varia de acordo com o volume pulmonar. Pode-se traçar uma linha entre dois volumes diferentes na curva, e a inclinação dessa linha representa a variação de volume (ΔV) para uma determinada variação de pressão (ΔP). Compare a complacência mostrada na linha 1 com a da linha 2. A inclinação da linha 2 é menos acentuada do que a da linha 1, de modo que a complacência é menor nesse volume pulmonar mais elevado do que no volume mais baixo. De acordo com a convenção, a complacência pulmonar é a variação pressórica em relação à capacidade residual funcional (FRC) para FRC + 1 L. MV, volume mínimo; RV, volume residual; TLC, capacidade pulmonar total.

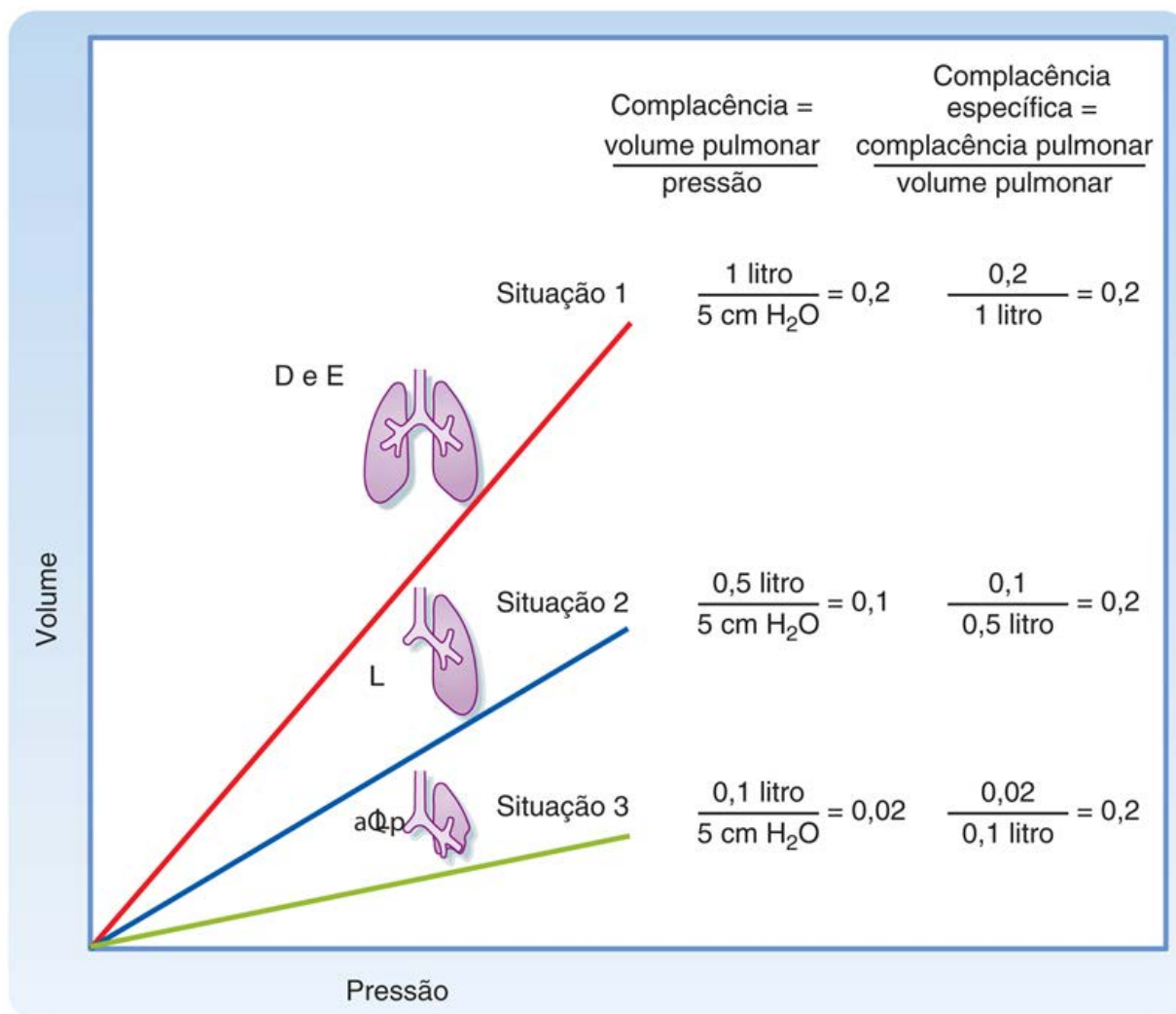


FIG. 21.9 Relação entre a Complacência e o Volume Pulmonares. Imagine pulmões nos quais uma alteração de 5 cm H₂O na pressão resulte em uma variação de 1 L no volume (situação 1). Se um dos pulmões for removido (situação 2), a complacência diminui; mas, quando corrigida para o volume pulmonar, não há nenhuma alteração (complacência específica). Mesmo quando o pulmão remanescente sofre uma redução de 90% (situação 3), a complacência específica permanece inalterada.



Na clínica

A complacência pulmonar é afetada por vários distúrbios respiratórios. No enfisema, uma doença pulmonar obstrutiva que normalmente acomete fumantes e está associada à destruição dos septos alveolares e do leito capilar pulmonar, o pulmão se apresenta mais complacente; ou seja, para cada aumento de 1 cm H₂O da pressão, o aumento do volume é maior do que em um pulmão normal (Fig. 21.1). Por outro lado, na fibrose pulmonar, uma doença pulmonar restritiva associada ao aumento da deposição de fibras de colágeno no espaço intersticial, o pulmão não é complacente; ou seja, para cada variação de 1 cm H₂O na pressão, a variação de volume é menor. Essas variações na complacência são clinicamente importantes porque um pulmão com baixa complacência requer maiores variações maiores da pressão pleural para alterar os volumes pulmonares; consequentemente, o trabalho respiratório é maior a cada respiração que o indivíduo faz.

A tensão superficial é uma força causada por moléculas de água na interface ar-líquido que tende a minimizar a área de superfície, dificultando a insuflação dos pulmões. O efeito da tensão superficial sobre a insuflação pulmonar é ilustrado pela comparação das curvas volume-pressão de um pulmão preenchido com solução salina com as de um pulmão preenchido com ar. É necessária uma pressão mais alta para insuflar totalmente o pulmão com ar do que com solução salina em virtude das forças de tensão superficial mais elevadas nos pulmões preenchidos com ar do que nos pulmões preenchidos com solução salina. A tensão superficial é uma medida da força de atração das moléculas superficiais por unidade de comprimento do material a que elas estão ligadas. As unidades de tensão superficial são aquelas de uma força aplicada por unidade de comprimento. Em uma esfera (como um alvéolo), a relação entre a pressão no interior da esfera (P_s) e a tensão na parede é descrita pela lei de Laplace:

$$P_s = 2T/r$$

onde T é a tensão na parede (em dines por centímetro) e r é o raio da esfera.

Os alvéolos estão alinhados com uma substância predominantemente lipídica chamada surfactante. O surfactante pulmonar desempenha várias funções fisiológicas, tais como (1) reduzir o trabalho respiratório mediante a redução das forças de tensão superficial; (2) prevenir o colapso e a aderência dos alvéolos durante a expiração; e (3) estabilizar os alvéolos, especialmente aqueles que tendem a se desinsuflar com baixa tensão superficial. Na ausência do surfactante, a tensão superficial na interface ar-líquido permaneceria constante, e a pressão transalveolar necessária para mantê-la nesse volume seria mais elevada com volumes alveolares mais baixos (Fig. 21.10A). Portanto, seria necessária uma pressão transalveolar mais alta para produzir um determinado aumento do volume alveolar na presença de volumes pulmonares mais baixos do que na presença de volumes pulmonares mais elevados. O surfactante estabiliza a insuflação dos alvéolos porque permite o aumento da tensão superficial à medida que os alvéolos aumentam de tamanho (Fig. 21.10B). Consequentemente, a pressão transalveolar necessária para manter um alvéolo insuflado aumenta à medida que o volume pulmonar e a pressão transpulmonar aumentam, e diminui à medida que o volume pulmonar diminui. Na presença do surfactante, a tensão superficial é maior com um volume pulmonar elevado e menor com um volume pulmonar baixo. O resultado é que os pulmões podem manter os alvéolos em diversos volumes diferentes. Do contrário, os gases contidos nos alvéolos menores se esvaziariam nos alvéolos maiores.

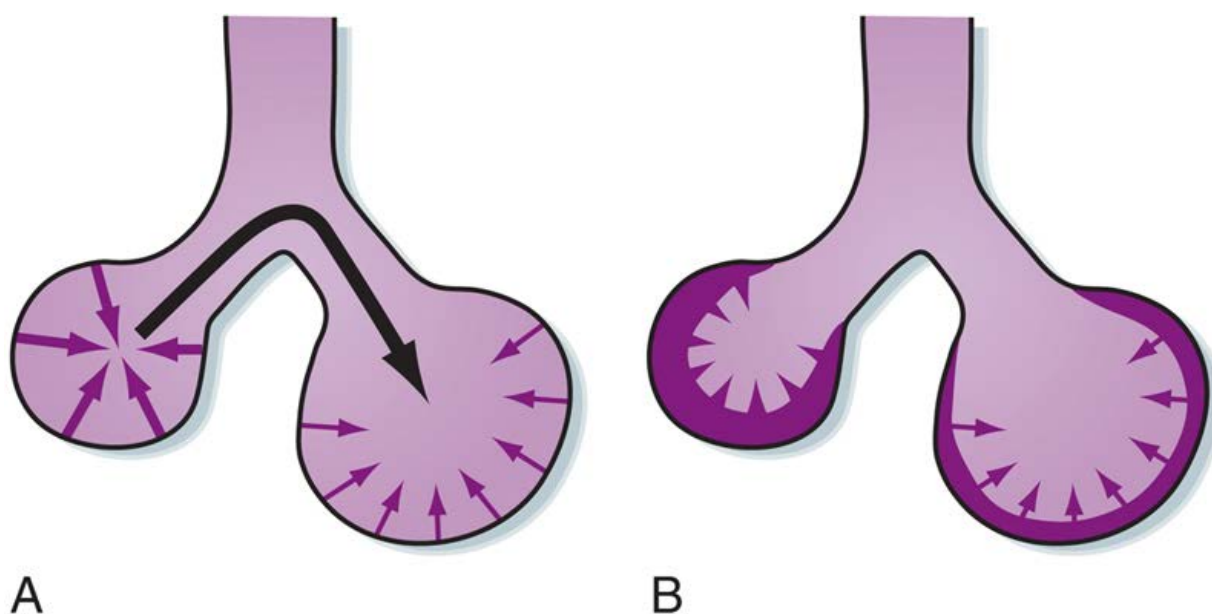


FIG. 21.10 As Forças Superficiais Atuantes em uma Esfera Tentam Reduzir a Área da Superfície e Gerar Pressão no Interior da Esfera. Pela lei de Laplace, a pressão gerada é inversamente proporcional ao raio da esfera. A, Na ausência de surfactante, as forças superficiais no interior da esfera menor geram uma pressão mais elevada (setas roxas mais escuras) do que aquelas presentes na esfera maior (setas roxas mais claras). Consequentemente, o ar desloca-se da esfera menor (pressão mais alta) para a esfera maior (pressão mais baixa; seta preta), provocando o colapso da esfera pequena e a distensão excessiva da esfera grande. B, O surfactante (camada sombreada) reduz a tensão superficial de forma mais acentuada na esfera menor do que na esfera maior. O resultado é que as pressões nas esferas menor e maior são semelhantes e os volumes das esferas são estabilizados.

Surfactante

O surfactante pulmonar é sintetizado pelas células alveolares do tipo II, está armazenado nos corpos lamelares das células, e é secretado para o espaço alveolar em uma forma precursora (mielina tubular), de onde se espalha por toda a superfície alveolar e atinge a sua capacidade necessária para reduzir a tensão superficial. O surfactante é composto por 85% a 90% de lipídeos, predominantemente fosfolipídeos, e por 10% a 15% de proteínas (Tabela 21.2). O principal fosfolipídeo é a fosfatidilcolina, da qual aproximadamente 75% estão presentes como dipalmitol fosfatidilcolina (DPPC). A DPPC reduz a tensão superficial e é o principal componente ativo presente do surfactante. O segundo fosfolipídeo mais abundante é o fosfatidilglicerol, responsável por 1% a 10% do surfactante total. Esses lipídeos são importantes na formação da monocamada na interface ar-alvéolo, e o fosfatidilglicerol é importante para espalhar o surfactante pela grande área de superfície. A proteína A do surfactante, a proteína mais estudada, é expressa nas células alveolares do tipo II e nas células de Clara nos pulmões. A proteína A do surfactante está envolvida na regulação da renovação do surfactante, na imunorregulação no interior dos pulmões e na formação da mielina tubular.

Tabela 21.2

Composição e Função dos Componentes do Surfactante

Componente	% Composição	Função
<u>Fosfolipídeos</u>	80-85	
Fosfatidilcolina	70-80	Redução da tensão superficial
Fosfatidilglicerol	1-10	Capacidade de espalhamento
Fosfatidiletanolamina	1-2	Indefinida
Fosfatidilserina	1-2	Indefinida
Fosfatidilinositol	1-2	Indefinida
<u>Lipídeos Neutros</u>	5-10	
Colesterol	3-5	Estabilização
Ésteres de colesterol	1-3	Estabilização
<u>Ácidos Graxos Livres</u>	1-3	
<u>Proteínas</u>	2-5	
Proteína A do surfactante	2-4	Renovação do surfactante, regulação imune, formação de mielina tubular
Proteína B do surfactante	2-4	Redução da tensão superficial, capacidade de espalhamento, formação da camada lipídica
Proteína C do surfactante	2-4	Redução da tensão superficial, capacidade de espalhamento
Proteína D do surfactante	1-2	Desconhecida

O surfactante é secretado para as vias aéreas por intermédio da exocitose do corpo lamelar, esta realizada por mecanismos constitutivos e regulados. Vários agentes, entre os quais os agonistas β -adrenérgicos, os ativadores da proteína quinase C, os leucotrienos e os agonistas purinérgicos, estimulam a exocitose do surfactante. As principais vias de depuração do surfactante pulmonar nos pulmões são a reabsorção pelas células do tipo II, a absorção pelos vasos linfáticos e a depuração pelos macrófagos alveolares. O surfactante é facilmente inativado por hipoxia, infecção e fluido de edema, o que resulta na redução da complacência pulmonar.

Além do surfactante, outro mecanismo, a interdependência, contribui para a estabilidade dos alvéolos. Os alvéolos, exceto aqueles presentes na superfície pleural, são circundados por outros alvéolos. A tendência de um determinado alvéolo a colapsar é neutralizada pela tração exercida pelos alvéolos circundantes. Portanto, o colapso de um único alvéolo causa o estiramento e a distorção dos alvéolos circundantes, que, por sua vez, estão conectados a outros alvéolos. Pequenos orifícios (poros de Kohn) existentes nas paredes alveolares conectam os alvéolos adjacentes, enquanto os canais de Lambert conectam as vias aéreas terminais aos alvéolos adjacentes. Os poros de Kohn e os canais de Lambert produzem uma ventilação colateral e evitam o colapso alveolar (atelectasia).



Na clínica

Em 1959, Avery e Mead descobriram que, em recém-nascidos prematuros que morriam de doença da membrana hialina (HMD), os pulmões apresentavam deficiência de surfactante. A HMD, também conhecida como síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, caracteriza-se por atelectasia progressiva e insuficiência respiratória em recém-nascidos prematuros, e constitui a principal causa de morbidade e mortalidade no período neonatal. A principal deficiência de surfactante em neonatos prematuros é a falta de fosfatidilglicerol. Em geral, à medida que o nível de fosfatidilglicerol aumenta no líquido amniótico, a taxa de mortalidade neonatal diminui. As pesquisas nesse campo culminaram com as tentativas bem-sucedidas de tratar a HMD em recém-nascidos prematuros com uma reposição de surfactante. Hoje, a reposição de surfactante é o tratamento-padrão para recém-nascidos prematuros.

Pontos-Chave

1. Os gases fluem das áreas de alta pressão para as áreas de baixa pressão. É necessária uma pressão transpulmonar positiva para aumentar o volume pulmonar. A pressão no sistema respiratório é igual 0 em

pontos com ausência de fluxo (inspiração e expiração finais). Na capacidade residual funcional (FRC), a diferença pressórica no sistema respiratório é igual a 0; e a pressão de retração elástica dos pulmões, que opera no sentido de reduzir o volume pulmonar, e a pressão gerada pela parede torácica, para aumentá-lo, são iguais e opostas.

2. Os gradientes de pressão do sistema respiratório são criados pela contração ativa e pelo subsequente relaxamento dos músculos da respiração.
3. Os volumes pulmonares são determinados pelo equilíbrio entre as propriedades de retração elástica dos pulmões e as propriedades da musculatura da parede torácica.
4. A capacidade pulmonar total (TLC) é igual ao volume total de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima (capacidade vital [VC]) e do ar remanescente nos pulmões após uma expiração máxima (volume residual [RV]).
5. A complacência pulmonar é uma medida das propriedades elásticas dos pulmões. A retração elástica se perde em pacientes com enfisema, e essa perda está associada ao aumento da complacência pulmonar, enquanto na presença de doenças associadas à fibrose pulmonar, a complacência pulmonar é reduzida.
6. As propriedades redutoras da tensão superficial e antiaderentes do surfactante aumentam a complacência pulmonar, reduzem o trabalho respiratório e ajudam a estabilizar alvéolos de tamanhos diferentes.

Leituras Adicionais

Gibson GJ, Pride NB. Lung distensibility: the static pressure-volume curve of the lungs and its use in clinical assessment. *Br J Dis Chest*. 1976;70:143–184.

Jobe AH. The alveolar lining layer: a review of studies on its role in pulmonary mechanics and in the pathogenesis of atelectasis, by Mary Ellen Avery, MD, *Pediatrics*, 1962;30:324–330. *Pediatrics*. 1998; 102(S1):234–235.

Lumb AB. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2016.

Mead J, Macklem PT, vol eds. *American Physiological Society Handbook of Physiology: The Respiratory System*, vol. 3: Mechanics. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986.

Otis AB. A perspective of respiratory mechanics. *J Appl Physiol*. 1983;54:1183–1187.

Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*. 1950;2:592–607.

Mecânica Dinâmica dos Pulmões e da Parede Torácica

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Descreva o fluxo de ar nas vias aéreas.
2. Defina a resistência e o seu efeito sobre o fluxo de ar nas vias aéreas.
3. Cite e descreva duas categorias de fatores que contribuem para a resistência das vias aéreas.
4. Cite as características de um espirograma e da curva de volume de fluxo.
5. Descreva como ocorre a limitação do fluxo no ponto de pressões iguais e a função da compressão dinâmica das vias aéreas na limitação do fluxo.
6. Defina os componentes do trabalho respiratório.
7. Explique como a complacência dinâmica difere da complacência estática e a sua contribuição para o trabalho respiratório.

Mecânica Dinâmica dos Pulmões

Este capítulo examina os princípios que controlam o movimento de entrada e saída de ar dos pulmões. A mecânica dinâmica é o estudo dos sistemas físicos em movimento e, no caso do sistema respiratório, é o estudo das propriedades de um pulmão cujo volume muda com o tempo.

Fluxo de Ar nas Vias Aéreas

O ar entra e sai de uma via aérea quando existe uma diferença de pressão nas duas extremidades desta mesma via aérea. A título de revisão, durante a inspiração, o diafragma contrai-se, a pressão pleural torna-se mais negativa e os gases fluem para o interior dos pulmões (veja a [Fig. 21.2](#)). Para atender às necessidades metabólicas do corpo, a troca gasosa depende da velocidade com que os gases frescos chegam aos alvéolos e a rapidez com que os produtos metabólicos da respiração (i. e., CO_2) são removidos. Dois fatores importantes determinam a velocidade do fluxo gasoso para o interior das vias aéreas para que ocorra uma determinada alteração pressórica: o padrão do fluxo gasoso e a resistência das vias aéreas ao fluxo de ar.

Padrões de Fluxo de Ar

Existem dois padrões principais de fluxo gasoso nas vias aéreas: fluxos laminar e turbulento. O fluxo laminar é paralelo às paredes das vias aéreas e está presente nas baixas velocidades de fluxo. Quando a velocidade do fluxo aumenta, particularmente nos pontos de ramificação das vias aéreas, a corrente de fluxo torna-se instável e surgem pequenos redemoinhos. Em velocidades maiores de fluxo, a corrente é desorganizada e ocorre uma turbulência.

As características de pressão-fluxo do fluxo laminar foram descritas pela primeira vez pelo médico francês Poiseuille e se aplicam tanto aos líquidos quanto ao ar. Em tubos circulares retos, a velocidade do fluxo (V) é definida pela seguinte equação:

$$\dot{V} = \frac{P\pi r^4}{8\eta l} \quad \text{Equação 22.1}$$

onde P é a pressão motriz, r é o raio do tubo, η é a viscosidade do líquido e l é o comprimento do tubo. Pode-se observar que a pressão motriz (P) é proporcional à velocidade do fluxo (V); portanto, quanto maior a pressão, maior o fluxo.

A resistência do fluxo (R) no conjunto de tubos é definida como a variação da pressão motriz (ΔP) dividida pela velocidade do fluxo, ou:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{8\pi l}{\pi r^4} \quad \text{Equação 22.2}$$

As unidades de resistência são cm H₂O/L•s. Essa equação aplica-se ao fluxo laminar e demonstra que o raio do tubo é o determinante mais importante da resistência. Se o raio do tubo for reduzido pela metade, a resistência aumentará 16 vezes. No entanto, se o raio do tubo for aumentado em duas vezes, a resistência aumentará apenas duas vezes. Portanto, o raio do tubo é o principal determinante da resistência. Em outras palavras, a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do raio e diretamente proporcional ao comprimento do tubo e à viscosidade do gás.

No fluxo turbulento, o movimento gasoso ocorre tanto em sentido paralelo quanto em sentido perpendicular ao eixo do tubo. A pressão é proporcional ao quadrado da velocidade do fluxo. A viscosidade do gás aumenta com o aumento da densidade do gás; desse modo, a queda da pressão aumenta para um determinado fluxo. Em geral, a velocidade do gás diminui devido ao consumo de energia no processo de geração de redemoinhos e de movimento caótico. Consequentemente, é necessária uma pressão motriz mais alta para manter um fluxo turbulento do que para manter um fluxo laminar semelhante.

O que determina se o fluxo através de um tubo é laminar ou turbulento é o número de Reynolds. O número de Reynolds (R_e) é um valor adimensional que expressa a proporção entre dois termos dimensionalmente equivalentes (cinemática/viscosidade), com se observa na seguinte equação:

$$R_e = \frac{2rvd}{\eta} \quad \text{Equação 22.3}$$

onde d é a densidade do líquido, v é a velocidade média, r é o raio e η é a viscosidade. Em tubos retos, ocorre turbulência quando o número de Reynolds é superior a 2.000. Por essa relação, pode-se observar que é mais provável que ocorra turbulência quando a velocidade média do fluxo gasoso é alta e o raio é grande. Por outro lado, um gás de baixa densidade, como o hélio, tem menos probabilidade de produzir um fluxo turbulento. Do ponto de vista clínico, essa condição é relevante em estados de maior resistência das vias aéreas, nos quais a redução da densidade do gás (p. ex., substituindo-se o nitrogênio pelo hélio no ar inspirado) pode melhorar o fluxo de ar.

Embora essas relações se apliquem aos tubos cilíndricos lisos, a aplicação desses princípios a um sistema complexo de tubos, como as vias aéreas, é difícil. Consequentemente, grande parte do fluxo nas vias aéreas demonstra características tanto de fluxo laminar quanto de fluxo turbulento. Na traqueia, por exemplo, mesmo durante a respiração em repouso, o número de Reynolds é superior a 2.000. Desse modo, ocorre fluxo turbulento na traqueia mesmo durante a respiração em repouso. A turbulência é promovida também pela glote e pelas cordas vocais, que produzem alguma irregularidade e obstrução das vias aéreas. À medida que o gás flui em direção distal, a área total da seção transversal aumenta drasticamente, enquanto a velocidade do gás diminui de forma significativa. Consequentemente, o fluxo gasoso torna-se mais laminar nas vias aéreas menores, mesmo durante a ventilação máxima. Em geral, o fluxo gasoso nas vias aéreas maiores (nariz, boca, glote e brônquios) é turbulento, enquanto nas vias aéreas menores é laminar. Os sons da respiração ouvidos com um estetoscópio refletem o fluxo de ar turbulento. O fluxo laminar é silencioso, razão pela qual é difícil “ouvir” as doenças das vias aéreas menores com um estetoscópio.

Resistência das Vias Aéreas

A resistência ao fluxo de ar é o segundo principal fator determinante da velocidade do fluxo de ar nas vias aéreas. A resistência ao fluxo de ar nas vias aéreas (R_{aw}) difere em vias aéreas de tamanhos diferentes. Ao se deslocar da traqueia para o alvéolo, cada uma das vias aéreas diminui de tamanho, enquanto o número de ramificações das vias aéreas aumenta drasticamente. A R_{aw} é igual à soma da resistência de cada uma dessas vias aéreas (i. e., $R_{aw} = R_{grande} + R_{média} + R_{pequena}$). Pela equação de Poiseuille, pode-se concluir que o principal local de resistência das vias aéreas está nas vias aéreas menores. Na realidade, o principal local de resistência na árvore brônquica fica nas oito primeiras gerações das vias aéreas. As vias aéreas menores contribuem muito pouco para a resistência total geral da árvore brônquica (Fig. 22.1). Existem duas razões para

isso: (1) a velocidade do fluxo de ar diminui substancialmente à medida que a área efetiva da seção transversal aumenta (i. e., o fluxo torna-se laminar) e, (2) o que é mais importante, as ramificações em cada geração das vias aéreas existem em paralelo, e não em série. A resistência das vias aéreas em paralelo é o inverso da soma das resistências individuais; consequentemente, a contribuição geral para a resistência das pequenas vias aéreas é muito pequena. Por exemplo, suponhamos que cada um dos três tubos tenha uma resistência de 3 cm H₂O. Se os tubos estiverem dispostos em série, a resistência total (R_{tot}) é igual à soma das resistências individuais:

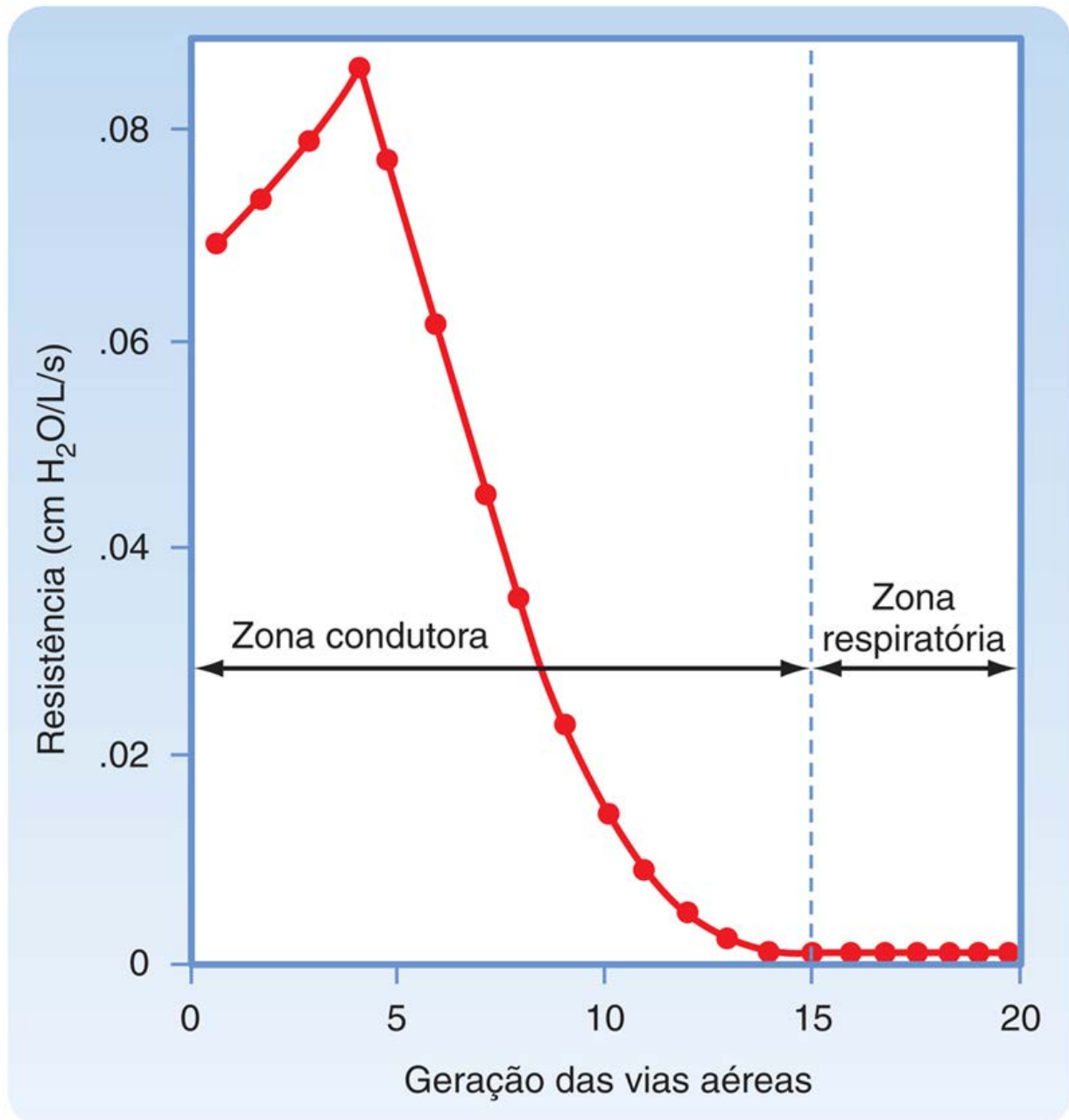


FIG. 22.1 Resistência das vias aéreas em função da geração das vias aéreas. Em um pulmão normal, a maior parte da resistência ao fluxo de ar ocorre nas oito primeiras gerações das vias aéreas.

$$R_{tot} = R_1 + R_2 + R_3 = 3 + 3 + 3 = 9 \text{ cmH}_2\text{O/L} \cdot \text{s} \quad \text{Equação 22.4}$$

Se os tubos estiverem dispostos em paralelo (como nas pequenas vias aéreas), a resistência total é igual à soma dos inversos das resistências individuais:

$$\begin{aligned} 1/R_{tot} &= 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 = 1/3 + 1/3 + 1/3 \\ R_{tot} &= 1 \text{ cmH}_2\text{O/L} \cdot \text{s} \end{aligned} \quad \text{Equação 22.5}$$

Essa relação contrasta acentuadamente com os vasos sanguíneos pulmonares, nos quais a maior parte da resistência está localizada nos pequenos vasos (veja o [Cap. 23](#)). Consequentemente, à medida que o diâmetro das vias aéreas diminui, a resistência realizada por cada via aérea individualmente aumenta, mas o grande aumento do número de vias paralelas e da área da seção transversal reduz a resistência em cada geração de ramificação.

Durante a respiração normal, cerca de 80% da resistência ao fluxo de ar na capacidade residual funcional (FRC) ocorre nas vias aéreas com diâmetro superior a 2 mm. Como as pequenas vias aéreas contribuem muito pouco para a resistência pulmonar total, a aferição da resistência das vias aéreas é um teste precário para a detecção de obstrução das pequenas vias aéreas.

Fatores que Contribuem para a Resistência das Vias Aéreas

Nas pessoas saudáveis, a resistência das vias aéreas é de aproximadamente $1 \text{ cm H}_2\text{O/L}\cdot\text{s}$. Um dos fatores mais importantes que afetam a resistência é o volume pulmonar. O aumento do volume pulmonar aumenta o calibre das vias aéreas porque cria uma pressão positiva transvias aéreas. Consequentemente, a resistência ao fluxo de ar diminui com o aumento do volume pulmonar e aumenta com a redução do volume pulmonar. Se a recíproca da resistência (a condutância) for plotada em relação ao volume pulmonar, a relação entre o volume pulmonar e a condutância é linear ([Fig. 22.2](#)). Outros fatores que aumentam a resistência das vias aéreas são presença de muco nas vias aéreas, edema e contração dos músculos lisos brônquicos – todos reduzem o calibre das vias aéreas.

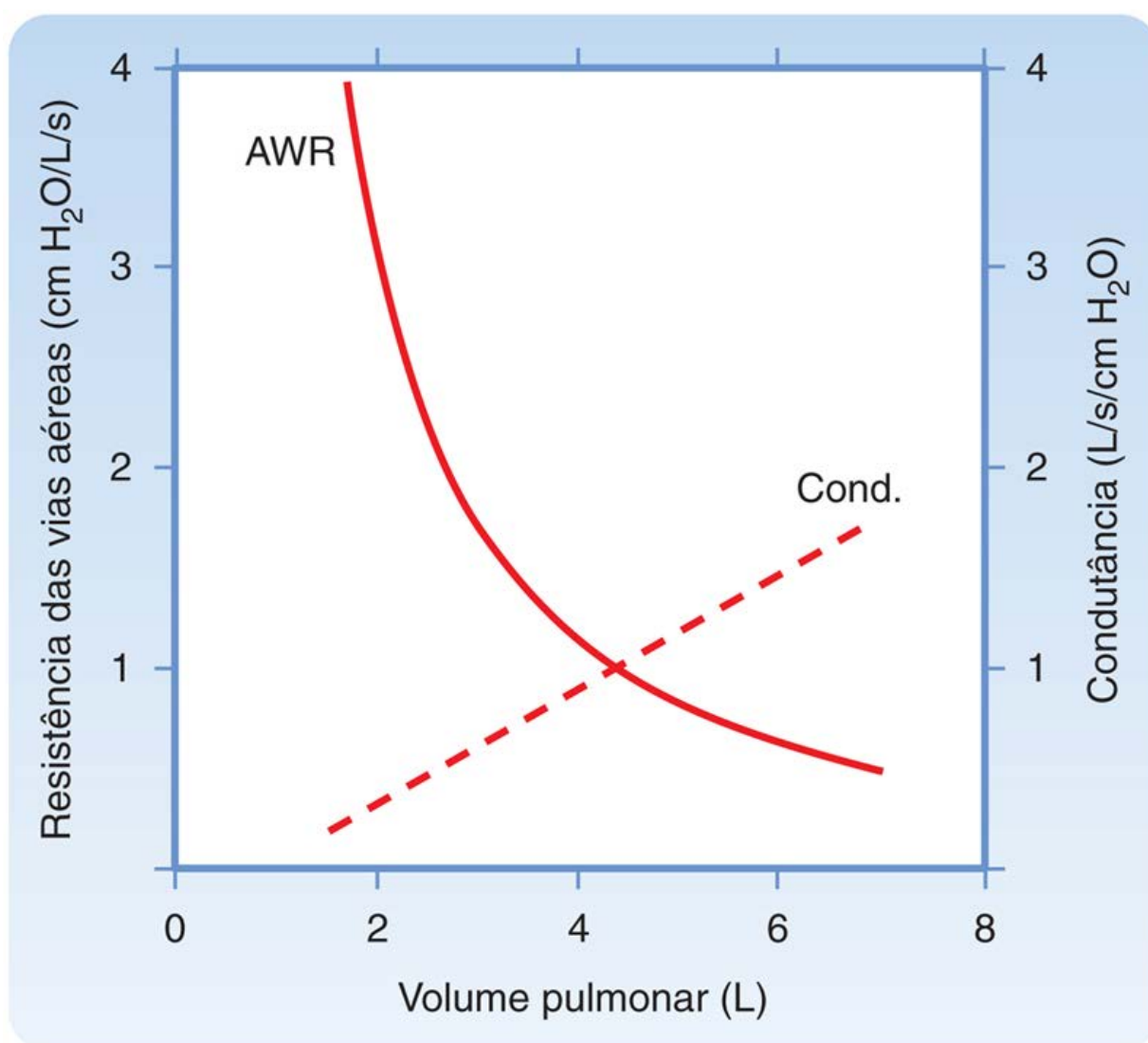


FIG. 22.2 Resistência das vias aéreas (AWR) e condutância (Cond.) em função do volume pulmonar.

A densidade e a viscosidade do gás inspirado também afetam a resistência das vias aéreas. No mergulho com cilindro de oxigênio, a densidade do gás aumenta e isto resulta no aumento da resistência das vias aéreas; esse aumento pode causar problemas para as pessoas com asma e doença pulmonar obstrutiva. A respiração com um gás de baixa densidade, como uma mistura de oxigênio e hélio, resulta na diminuição da resistência e tem sido explorada no tratamento do estado asmático, uma condição associada ao aumento da resistência das vias aéreas devido a uma combinação de broncoespasmo, inflamação das vias aéreas e hipersecreção de muco.

Regulação Neuro-Humoral da Resistência das Vias Aéreas

Além dos efeitos das doenças, a resistência das vias aéreas é regulada por diversos agentes neurais e humorais. A estimulação das fibras vagais eferentes, seja de forma direta ou por reflexo, aumenta a resistência das vias aéreas e diminui o espaço morto anatómico (veja o [Cap. 23](#)) em decorrência da constrição das vias aéreas (lembre-se de que o nervo vago inerva os músculos lisos das vias aéreas). Por outro lado, a estimulação dos nervos simpáticos e a liberação do neurotransmissor pós-ganglionar norepinefrina inibem a constrição das vias aéreas. A estimulação reflexa do nervo vago pela inalação de fumaça, poeira, ar frio ou outros irritantes também pode resultar em constrição das vias aéreas e tosse. Agentes como histamina, acetilcolina, tromboxano A_2 , prostaglandina F_2 e leucotrienos (LTB_4 , LTC_4 e LTD_4) são liberados pelas células residentes (p. ex., mastócitos, células epiteliais das vias aéreas) e pelas células recrutadas (p. ex., neutrófilos, eosinófilos) em resposta a diversos gatilhos, como os alérgenos e as infecções virais. Esses agentes agem diretamente sobre a musculatura lisa das vias aéreas produzindo constrição e aumento da resistência das vias aéreas. A inalação de metacolina, um derivado da acetilcolina, é utilizada para diagnosticar a hiper-responsividade das vias aéreas, uma das principais características de determinados fenótipos da asma. Embora toda pessoa seja capaz de responder à metacolina, a obstrução das vias aéreas nas pessoas com asma desenvolve-se após a inalação de metacolina em concentrações muito mais baixas.

Aferição do Fluxo Expiratório

A aferição das taxas de fluxo expiratório e dos volumes expiratórios é uma importante ferramenta clínica para a avaliação e o monitoramento das doenças respiratórias. Nos testes clínicos geralmente utilizados, o paciente deve inspirar ao máximo até o limite da capacidade pulmonar total (TLC) e depois expirar da maneira mais rápida e completa possível até alcançar o volume residual (RV). Os resultados dos testes são expressos em forma de espirograma ([Fig. 22.3A](#)) ou como uma curva/alça fluxo-volume ([Fig. 22.3B](#)). Os resultados de pessoas com suspeita de doença pulmonar são comparados com os resultados previstos de voluntários saudáveis normais. Os valores previstos ou normais variam de acordo com a idade, sexo, etnia, altura e, em menor extensão, o peso ([Tabela 22.1](#)). Anormalidades nos valores indicam função pulmonar anormal e podem ser utilizadas para prever distúrbios na troca gasosa. Esses valores podem detectar a existência de função pulmonar anormal muito antes da manifestação dos sintomas respiratórios e ser utilizados para determinar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento.

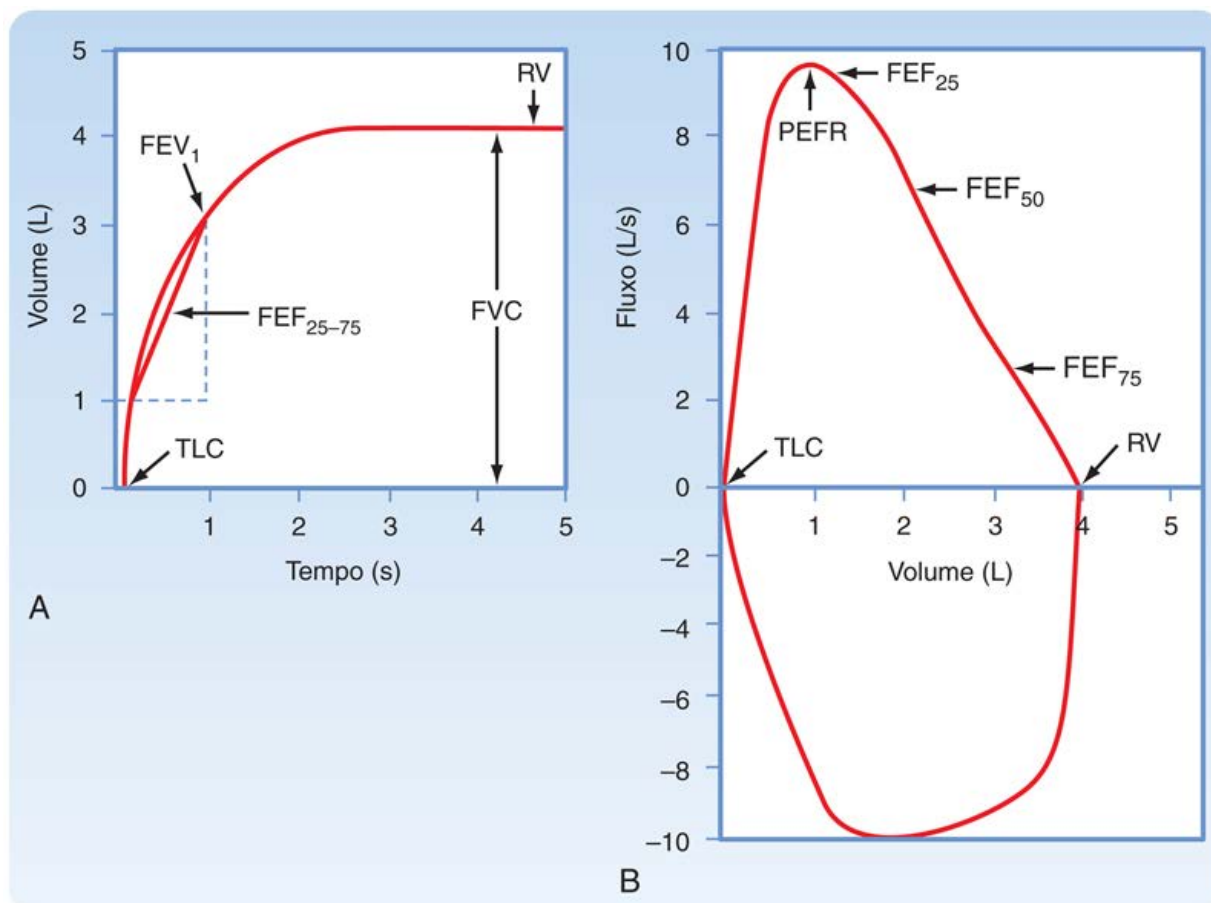


FIG. 22.3 O espirograma clínico (A) e a curva fluxo-volume (B). O indivíduo inspira ao máximo e depois expira da maneira mais rápida, vigorosa e completa possível. O volume expirado é plotado em função do tempo. No espirograma relatado em ambientes clínicos, o volume expirado aumenta da base para o topo da curva (A). Essa condição contrasta com a visão que o fisiologista tem da mesma manobra (veja a Fig. 21.3), na qual o volume expirado aumenta do topo para a base da curva. Na curva fluxo-volume (B), o volume expirado é plotado em função da taxa instantânea de fluxo, medida com o auxílio de pneumotacômetro. A taxa máxima de fluxo expiratório alcançada durante a manobra é denominada taxa de pico de fluxo expiratório. Observe os locais da TLC e do RV em ambas as curvas.

Tabela 22.1

Padrões de Anormalidades nos Testes de Função Pulmonar

Aferição da Função Pulmonar	Doença Pulmonar Obstrutiva	Doença Pulmonar Restritiva
FVC (L)	Reduzida	Reduzida
FEV ₁ (L)	Reduzido	Reduzido
FEV ₁ /FVC	Reduzida	Normal
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	Reduzido	Normal a aumentado
PEFR (L/s)	Reduzida	Normal
FEF ₅₀ (L/s)	Reduzido	Normal
FEF ₇₅ (L/s)	Reduzido	Normal
Inclinação da curva F-V	Reduzida	Normal a aumentada

O Espiograma

O espirograma mostra o volume do gás expirado em função do tempo (Fig. 22.3A) e mede: (1) a capacidade vital forçada (FVC), (2) o volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV₁), (3) a relação entre o FEV₁ e o FVC (FEV₁/FVC), e (4) o fluxo mesoexpiratório máximo (FEF₂₅₋₇₅).

O volume total de ar expirado durante uma expiração máxima forçada da TLC para o RV é denominado FVC. O volume de ar expirado no primeiro segundo durante a manobra é denominado FEV₁. Nas pessoas normais, 75% a 80% (dependendo da idade) da FVC pode ser expirado no primeiro segundo. Portanto, a relação normal FEV₁/FVC é superior a 70% em

adultos saudáveis. Uma relação inferior a 70% sugere dificuldade de expiração decorrente de obstrução e é uma característica da doença pulmonar obstrutiva. Uma determinada taxa de fluxo expiratório – taxa média de fluxo no segmento intermediário da capacidade vital (VC) – pode ser calculada a partir do espirograma. Essa taxa de fluxo expiratório possui várias denominações, como fluxo mesoexpiratório máximo (MMEF) e fluxo expiratório forçado a partir de 25% a 75% da VC (FEF_{25-75}). Embora seja possível calculá-la a partir do espirograma, os espirômetros atuais calculam automaticamente o FEF_{25-75} .

Curva Fluxo-Volume

Outra maneira de aferir clinicamente a função pulmonar é por meio da curva fluxo-volume. Cria-se uma curva ou alça fluxo-volume mostrando a taxa instantânea de fluxo durante uma manobra forçada em função do volume de gás. Essa taxa instantânea de fluxo pode ser expressa tanto durante a expiração (curva fluxo-volume expiratório) como durante a inspiração (curva fluxo-volume inspiratório) (Fig. 22.3B). As taxas de fluxo expiratório são exibidas acima da linha horizontal; e as taxas de fluxo inspiratório, abaixo dessa linha horizontal. A curva fluxo-volume mede: (1) a FVC; (2) a maior taxa de fluxo alcançada durante a manobra expiratória, chamada de taxa de pico de fluxo expiratório (PEFR); e (3) várias taxas de fluxo expiratório em diversos volumes pulmonares. Quando a curva fluxo-volume expiratório é dividida em quartos, a taxa instantânea de fluxo em que 50% da VC permanece por ser expirada é denominada FEF_{50} (também conhecida como V_{max50}), a taxa instantânea de fluxo em que 75% da VC foi expirada é denominada FEF_{75} (V_{max75}) e a taxa instantânea de fluxo em que 25% da VC foi expirada é denominada FEF_{25} (V_{max25}).



Na clínica

Em um teste de desafio com metacolina, as aferições por espirometria são feitas depois que o paciente inala crescentes concentrações do agonista muscarínico metacolina. Interrompe-se o teste quando o FEV_1 cai 20% ou mais ou após uma concentração máxima (25 mg/mL) de metacolina. A concentração de metacolina que produz uma redução de 20% no FEV_1 é denominada concentração de provocação (PC)20. Quanto mais baixa a PC20, mais sensível a pessoa é à metacolina. A maioria das pessoas com asma tem uma PC₂₀ inferior a 8 mg/mL de metacolina.

Determinantes do Fluxo Máximo

A forma da curva fluxo-volume fornece informações importantes sobre a fisiologia normal dos pulmões que pode ser alterada pela presença de doença. A inspeção da curva fluxo-volume revela que o fluxo inspiratório máximo é o mesmo ou ligeiramente maior do que o fluxo expiratório máximo. Três fatores são responsáveis pelo fluxo inspiratório máximo. Primeiro, a força gerada pelos músculos inspiratórios diminui à medida que o volume pulmonar aumenta acima do RV. Segundo, a pressão de retração dos pulmões aumenta à medida que o volume pulmonar aumenta acima do RV. Essa condição neutraliza a força gerada pelos músculos inspiratórios e reduz o fluxo inspiratório máximo. Entretanto, a resistência das vias aéreas diminui à medida que o volume pulmonar aumenta com aumento do calibre das vias aéreas. A combinação de força dos músculos inspiratórios, retração pulmonar e variações da resistência das vias aéreas faz que o fluxo inspiratório máximo ocorra entre a TLC e o RV.

Durante a expiração, o fluxo máximo ocorre no início (nos primeiros 20%) da manobra, e as taxas de fluxo diminuem progressivamente em direção ao RV. Mesmo com o crescente esforço, o fluxo máximo diminui à medida que o RV se aproxima. É o que se conhece como limitação do fluxo expiratório e esta pode ser demonstrada pedindo-se ao paciente que execute três manobras de expiração forçada com esforço crescente. A Figura 22.4 mostra os resultados dessas três manobras. À medida que o esforço aumenta, o pico de fluxo expiratório aumenta. Todavia, as taxas de fluxo em volumes pulmonares menores são convergentes, o que indica que, com um esforço moderado, alcança-se o fluxo expiratório máximo. A intensidade do esforço não eleva as taxas de fluxo quando o volume pulmonar diminui. Por essa razão, diz-se que, com volumes pulmonares menores, as taxas de fluxo expiratório independem de esforço e são limitadas pelo fluxo, visto que o fluxo máximo é atingido com um esforço moderado e nenhum esforço adicional é capaz de elevar a taxa de fluxo além desse limite. Por outro lado, acredita-se que as eventuais ocorrências no início da manobra expiratória dependem do esforço; ou seja, o aumento do esforço eleva as taxas de fluxo. Em geral, os primeiros 20% do fluxo na curva de fluxo-volume expiratório depende do esforço.

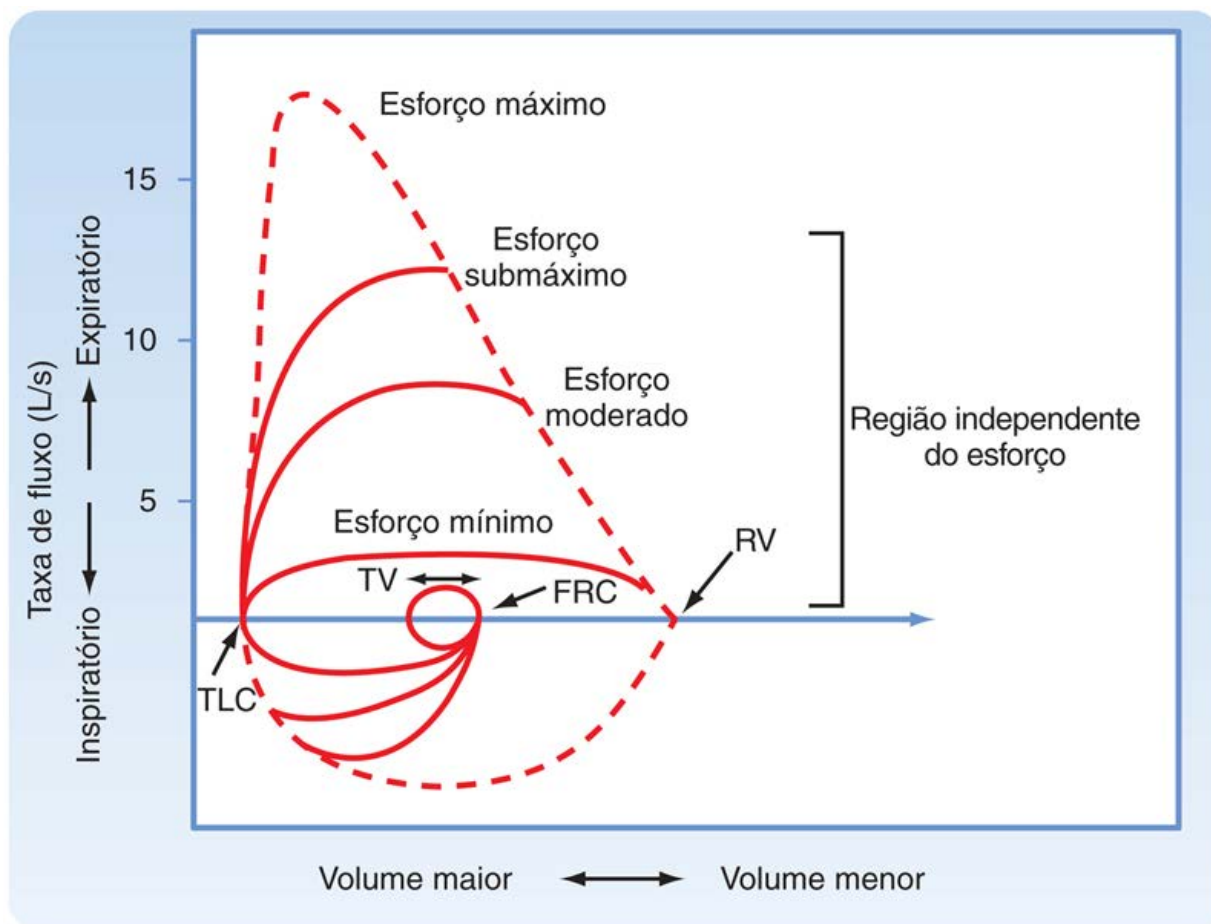
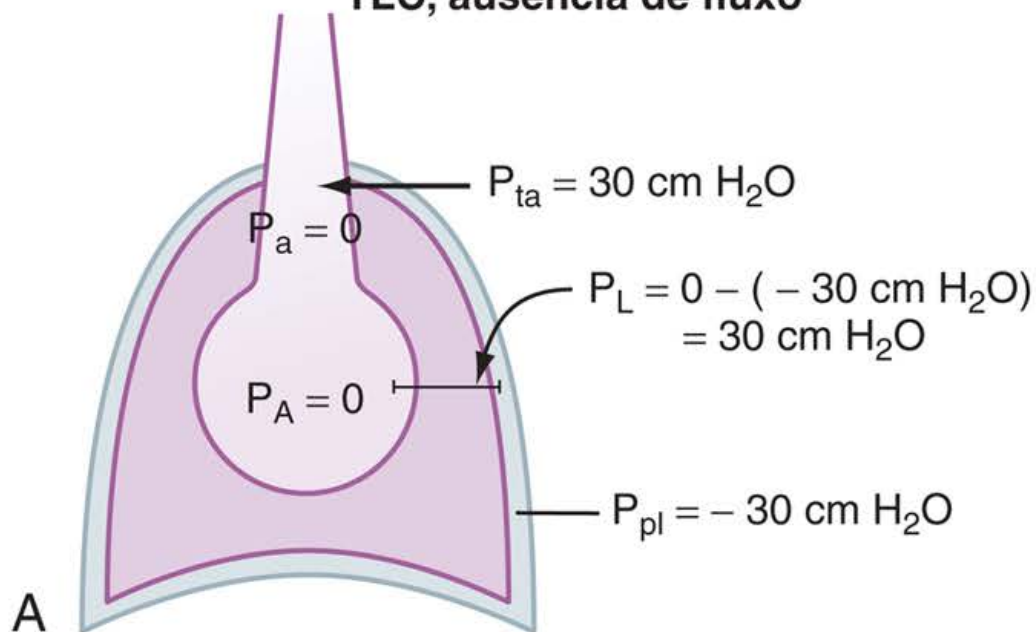


FIG. 22.4 Curvas isovolumétricas. Três manobras sobrepostas de fluxo expiratório foram feitas com esforço crescente. Observe que as taxas de pico de fluxos inspiratório e expiratório dependem do esforço, enquanto as taxas de fluxo expiratório ao final da expiração independem do esforço.

Limitação do Fluxo e o Ponto de Igual Pressão

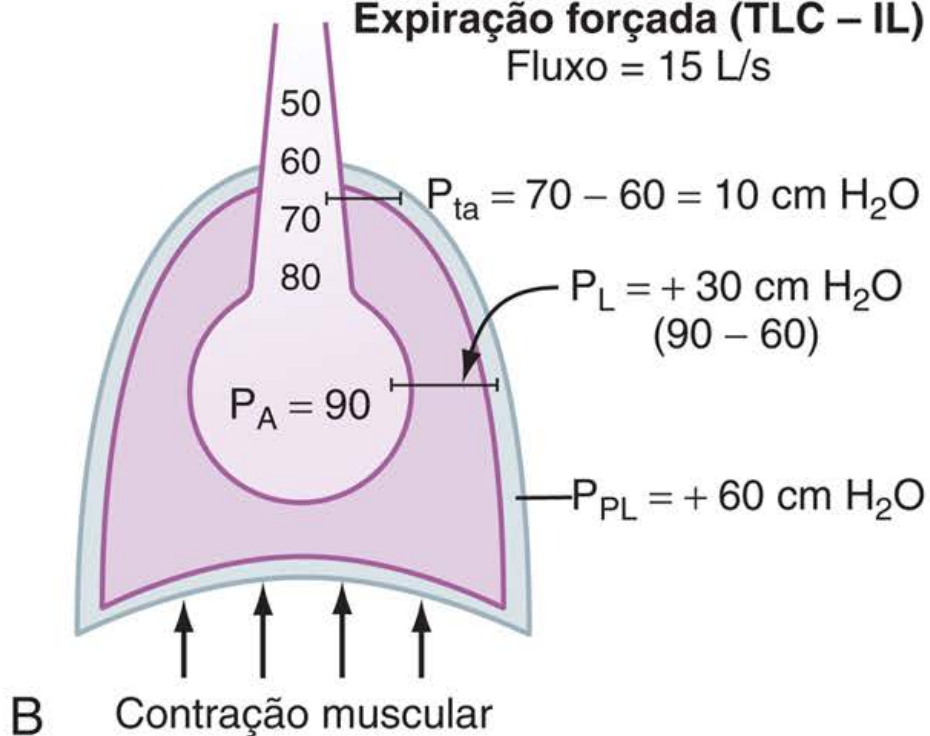
Por que o fluxo expiratório é limitado e razoavelmente independente do esforço? Os fatores limitantes do fluxo expiratório são importantes porque muitas doenças pulmonares afetam esses fatores e, por conseguinte, o volume e a velocidade com que o ar entra e sai dos pulmões. A limitação do fluxo ocorre quando as vias aéreas, que são tubos intrinsecamente flexíveis e distensíveis, sofrem compressão. As vias aéreas tornam-se comprimidas quando a pressão externa a elas excede a pressão interna. Como e quando isso ocorre é importante para entender as doenças pulmonares. A [Figura 22.5](#) mostra os eventos que podem ocorrer durante a limitação do fluxo expiratório com dois volumes pulmonares diferentes. As vias aéreas e os alvéolos são circundados pelo espaço pleural e pela parede torácica. As vias aéreas são mostradas como tubos cônicos porque a área total ou coletiva da seção transversal das vias aéreas diminui dos alvéolos para a traqueia. No início da expiração, mas antes que ocorra qualquer fluxo de gás, a pressão no interior do alvéolo (P_A) é igual a zero (ausência de fluxo de ar) e a pressão pleural (neste exemplo) é de $-30 \text{ cm H}_2\text{O}$. Portanto, a pressão transpulmonar é de $+30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($P_L = P_A - P_{pl}$). Como não há fluxo, a pressão no interior das vias aéreas é igual a zero e a pressão entre as vias aéreas (P_{ta} , pressão transvias aéreas) é de $+30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($P_{ta} = P_{\text{via aérea}} - P_{pl} = 0 - [-30 \text{ cm H}_2\text{O}]$). Essas pressões positivas transpulmonar e transvias aéreas mantêm os alvéolos e as vias aéreas abertos.

TLC, ausência de fluxo



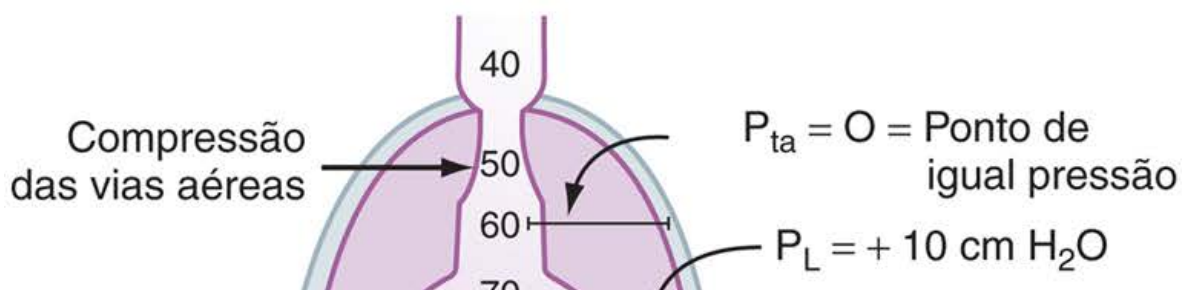
Expiração forçada (TLC - 1L)

Fluxo = 15 L/s



Expiração forçada (TLC - 2L)

Fluxo = 5 L/s



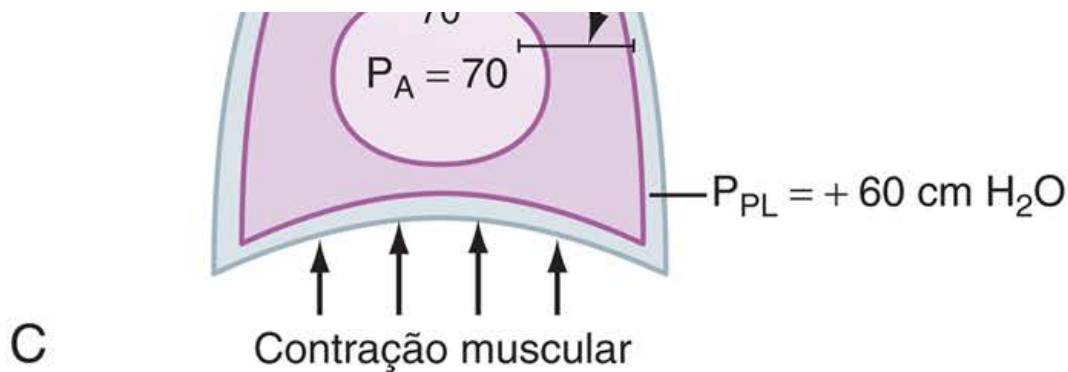


FIG. 22.5 Limitação do fluxo. A, Inspiração final antes do início da expiração. B, No início de uma expiração forçada. C, Limitação do fluxo expiratório ao final de uma expiração forçada. A limitação do fluxo expiratório ocorre em locais em que o diâmetro das vias aéreas é estreitado em decorrência da pressão transmural negativa. Veja detalhes no texto.

Quando uma expiração ativa tem início e os músculos expiratórios contraem-se, a pressão pleural sobe para +60 cm H₂O (neste exemplo). A pressão alveolar também sobe, em parte devido ao aumento da pressão pleural (+60 cm H₂O) e em parte por causa da pressão de retração elástica dos pulmões nesse volume pulmonar (nesse caso, 30 cm H₂O). A pressão alveolar é a soma da pressão pleural com a pressão de retração elástica (i. e., $P_A = P_{el} + P_{pl} = 30 \text{ cm H}_2\text{O} + 60 \text{ cm H}_2\text{O} = 90 \text{ cm H}_2\text{O}$ neste exemplo). Essa é a pressão motriz do fluxo gasoso expiratório. Como a pressão alveolar excede a pressão atmosférica, o gás começa a fluir dos alvéolos para a boca quando a glote se abre. À medida que o gás sai dos alvéolos, a pressão transmural através das vias aéreas diminui (i. e., a pressão do fluxo gasoso expiratório se dissipa). Isso ocorre por três razões: (1) há uma queda da pressão resistiva causada pela perda da pressão friccional associada ao fluxo (resistência ao fluxo de ar expiratório), (2) à medida que a área da seção transversal das vias aéreas diminui em direção à traqueia, a velocidade do gás aumenta e essa aceleração do fluxo gasoso diminui ainda mais a pressão, e (3) à medida que o volume pulmonar diminui, a pressão de retração elástica cai.

Portanto, à medida que o ar sai dos pulmões, a pressão motriz do fluxo gasoso expiratório diminui. Além disso, a trava mecânica que mantém as vias aéreas abertas em altos volumes pulmonares diminui à medida que o volume pulmonar diminui. Existe um ponto entre os alvéolos e a boca no qual a pressão no interior das vias aéreas é igual à pressão que as circunda. Esse ponto é denominado ponto de igual pressão. As vias aéreas próximas à boca, mas ainda no lado de dentro da parede torácica, são comprimidas porque a pressão do lado de fora é maior do que a pressão do lado de dentro (compressão dinâmica das vias aéreas). Consequentemente, a pressão transvias aéreas torna-se negativa ($P_{ta} = P_{aw} - P_{pl} = 58 - [+60] = -2 \text{ cm H}_2\text{O}$) pouco além do ponto de igual pressão. Nenhum esforço aumentará mais o fluxo, uma vez que a maior pressão pleural tende a colapsar as vias aéreas no ponto de igual pressão, assim como tende também a aumentar o gradiente do fluxo gasoso expiratório. Em tais condições, o fluxo de ar independe da pressão motriz total. Consequentemente, o fluxo expiratório independe do esforço e é limitado pelo fluxo. Essa é também a razão pela qual a resistência das vias aéreas é maior durante a expiração do que durante a inspiração. Na ausência de doença pulmonar, o ponto de igual pressão ocorre nas vias aéreas que contêm cartilagem e, portanto, resistem ao colapso. No entanto, o ponto de igual pressão não é estático. À medida que o volume pulmonar e a pressão de retração elástica diminuem, o ponto de igual pressão aproxima-se dos alvéolos.

Complacência Dinâmica

Uma medição adicional da mecânica da dinâmica pulmonar que vale ser mencionada é a aferição da complacência dinâmica. Cria-se uma curva dinâmica pressão-volume pedindo-se que o paciente respire dentro de uma faixa normal do volume pulmonar (usualmente da FRC à FRC + 1 L).



Na clínica

O que acontece com as pessoas com doença pulmonar? Imagine uma pessoa com obstrução das vias aéreas em decorrência de uma combinação de acúmulo de muco e inflamação das vias aéreas (Fig. 22.6A). No início da expiração, a pressão motriz do fluxo gasoso expiratório é a mesma de uma pessoa normal; ou seja, a pressão motriz é a soma da pressão de retração elástica com a pressão pleural. À medida que a expiração prossegue, no entanto, a queda resistiva da pressão é maior do que na pessoa normal devido à maior redução do raio das vias aéreas causada pelo acúmulo de muco e pela inflamação. Consequentemente, o ponto de igual pressão agora ocorre nas pequenas vias aéreas, que são desprovidas de cartilagem e colapsam. Esse colapso é conhecido como fechamento prematuro das vias aéreas, que resulta em um volume expiratório abaixo do máximo e produz um aumento do volume pulmonar conhecido como aprisionamento de ar. Inicialmente, o aumento do volume pulmonar ajuda a compensar o aumento da resistência das vias aéreas causado pelo acúmulo de muco e pela inflamação porque resulta no aumento do calibre das vias aéreas e

da retração elástica. Com a progressão da doença, no entanto, a inflamação e o acúmulo de muco intensificam-se, há um maior aumento da resistência expiratória e as taxas de fluxo expiratório máximo diminuem.

Imaginemos agora uma pessoa com enfisema e perda de retração elástica (Fig. 22.6B). No início da expiração, a pressão motriz do fluxo gasoso expiratório é reduzida em decorrência da perda de retração elástica. Embora a queda resistiva da pressão seja normal, a menor pressão motriz inicial resulta em um ponto de igual pressão que ocorre mais próximo aos alvéolos nas vias aéreas desprovidas de cartilagem. Novamente ocorre o fechamento prematuro das vias aéreas, mas por uma razão muito diferente daquela observada nas pessoas com aumento da resistência das vias aéreas.

As pessoas com fechamento prematuro das vias aéreas geralmente apresentam crepitações, também às vezes conhecidas como estertores, um pipocar normalmente ouvido durante a inspiração por intermédio da auscultação. Essas crepitações devem-se à abertura das vias aéreas durante a inspiração e que se fecharam (foram comprimidas) durante a expiração anterior. As crepitações podem ter como causa o acúmulo de muco, a inflamação das vias aéreas, a presença de fluido nas vias aéreas, ou qualquer mecanismo responsável pelo estreitamento ou pela compressão das vias aéreas. Esses ruídos são ouvidos também nas pessoas com enfisema, nas quais há uma redução da retração elástica dos pulmões. Na realidade, as doenças pulmonares agudas e crônicas podem alterar a relação fluxo-volume expiratório por causa das modificações (1) na pressão estática de retração pulmonar, (2) da resistência das vias aéreas e da distribuição da resistência das vias aéreas, (3) da perda da trava mecânica das vias aéreas intraparenquimatosas, (4) das alterações na rigidez ou nas propriedades mecânicas das vias aéreas, e (5) das diferenças no grau de gravidade das alterações acima em diversas regiões dos pulmões.

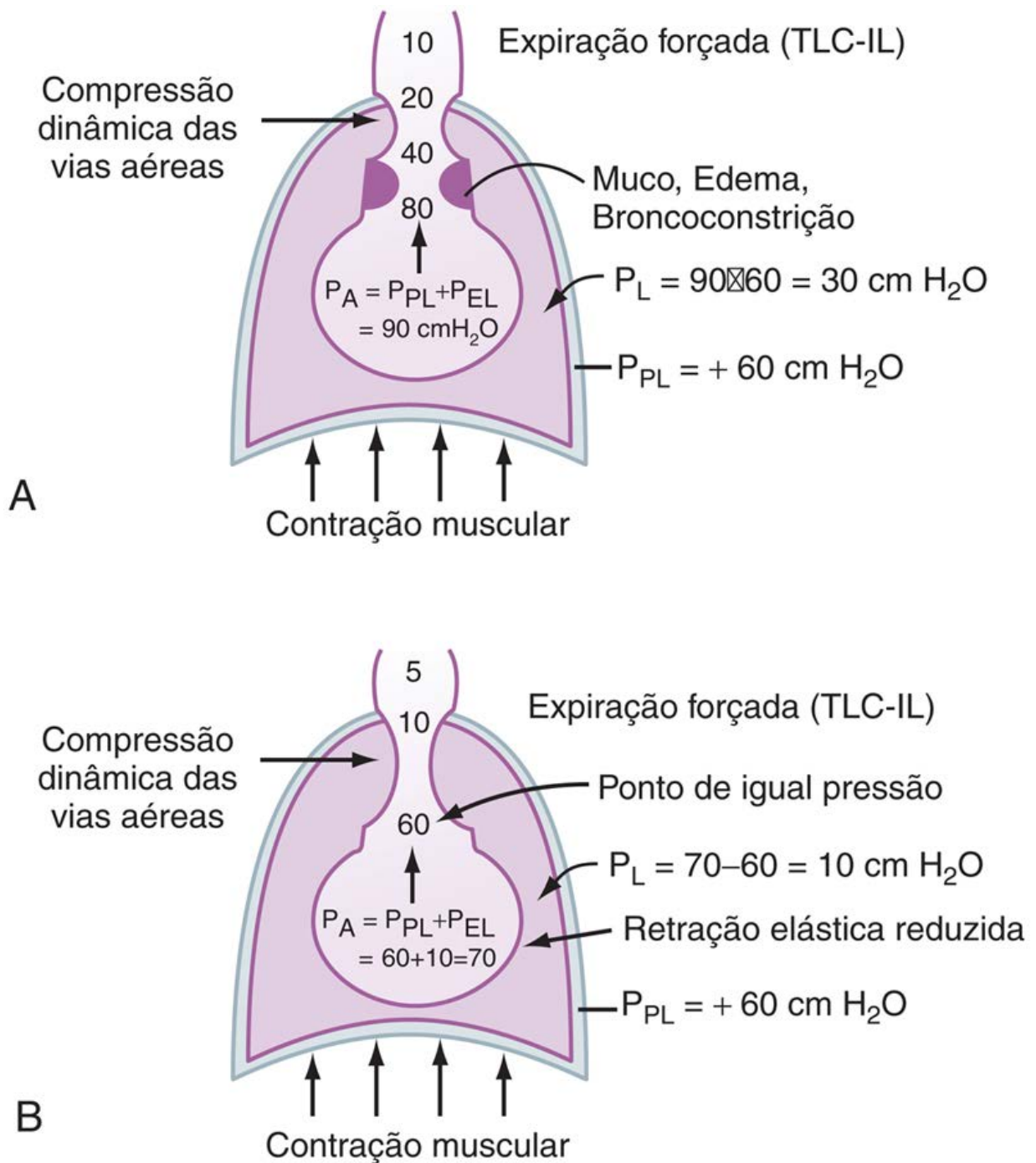


FIG. 22.6 A, Limitação do fluxo na presença de uma maior resistência das vias aéreas. B, Limitação do fluxo na presença de uma perda da retração elástica.

A complacência dinâmica média dos pulmões ($\text{dyn } C_L$) é calculada como a inclinação da linha de junção dos pontos de ausência de fluxo da inspiração e da expiração finais (Fig. 22.7).

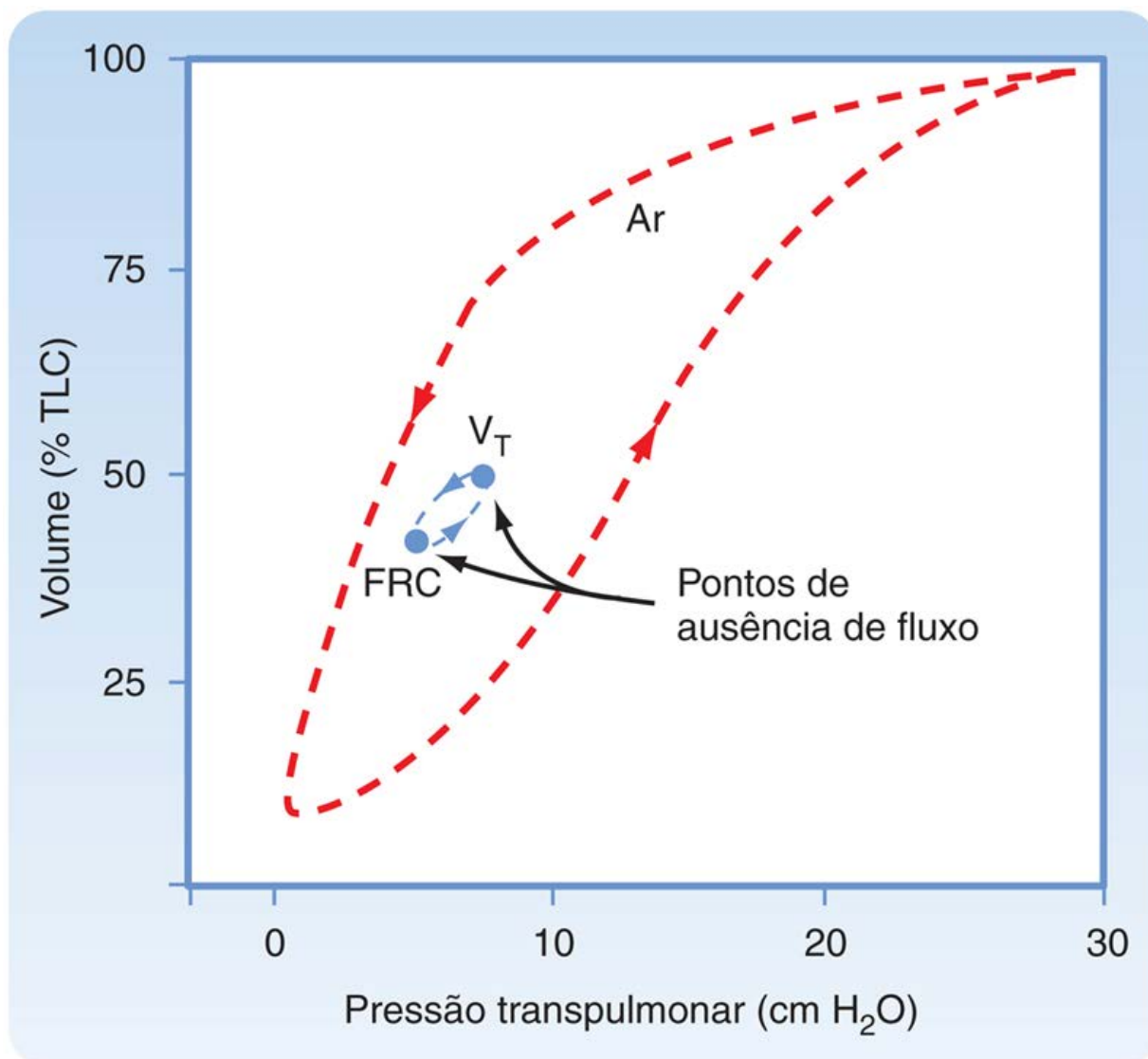


FIG. 22.7 Curva de insuflação-desinsuflação pressão-volume. As setas indicam a direção da insuflação e da expiração. A diferença entre as curvas de insuflação-desinsuflação e de pressão-volume deve-se à variação da tensão superficial com as alterações do volume pulmonar. Observe a inclinação da linha de junção dos pontos na ausência de fluxo. Essa inclinação é menos íngreme do que a inclinação da curva de desinsuflação pressão-volume no mesmo volume pulmonar.

A complacência dinâmica é sempre menor do que a complacência estática e aumenta durante o exercício. Isso ocorre porque, durante a respiração com volume corrente, uma pequena variação na área de superfície dos alvéolos não é suficiente para trazer as moléculas adicionais do surfactante à superfície, razão pela qual o pulmão apresenta-se menos complacente. Durante o exercício, ocorre o contrário; verificam-se grandes variações do volume corrente e a incorporação de mais material surfactante à interface ar-líquido. Consequentemente, o pulmão apresenta-se mais complacente.

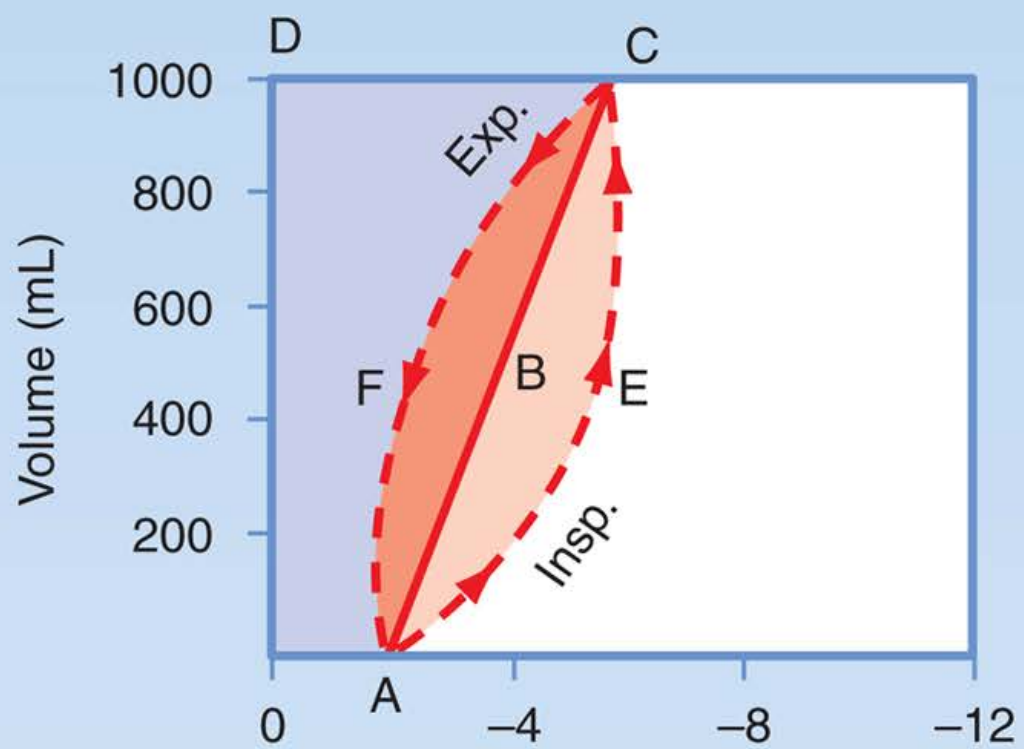
O suspiro e o bocejo aumentam a complacência dinâmica elevando o volume corrente e restaurando a camada normal de surfactante. Essas duas atividades são importantes para manter a complacência pulmonar normal. Diferentemente do pulmão, a complacência dinâmica da parede torácica não difere muito de sua complacência estática.

Trabalho Respiratório

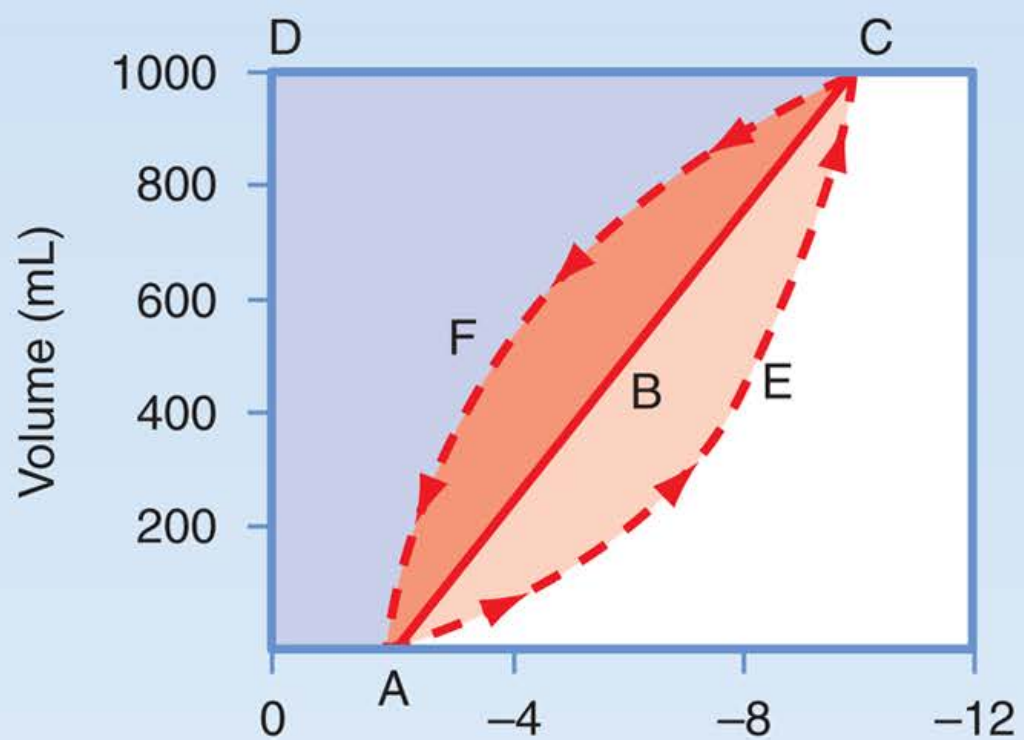
A respiração requer o uso dos músculos respiratórios (diafragma, músculos intercostais etc.), o que implica dispêndio de energia. É preciso trabalho para vencer as propriedades mecânicas naturais dos pulmões (as forças elásticas e resistivas a fluxo) e movimentar tanto os pulmões quanto a parede torácica. Esse trabalho é conhecido como trabalho respiratório. As alterações das propriedades mecânicas dos pulmões ou da parede torácica (ou de ambos) na presença de doença resultam no aumento do trabalho respiratório. Os músculos respiratórios são capazes de trabalhar mais por longos períodos. Entretanto, como outros músculos esqueléticos, esses músculos podem sofrer fadiga, e esta possivelmente seguida por insuficiência respiratória. A fadiga dos músculos respiratórios é a causa mais comum de insuficiência respiratória, um processo em que a troca gasosa é inadequada para atender às necessidades metabólicas do corpo. No sistema respiratório, calcula-se o trabalho respiratório multiplicando a variação no volume pela pressão exercida em todo o sistema respiratório.

$$\text{Trabalho respiratório (W)} = \text{Pressão (P)} \times \text{Variação no volume } (\Delta V)$$

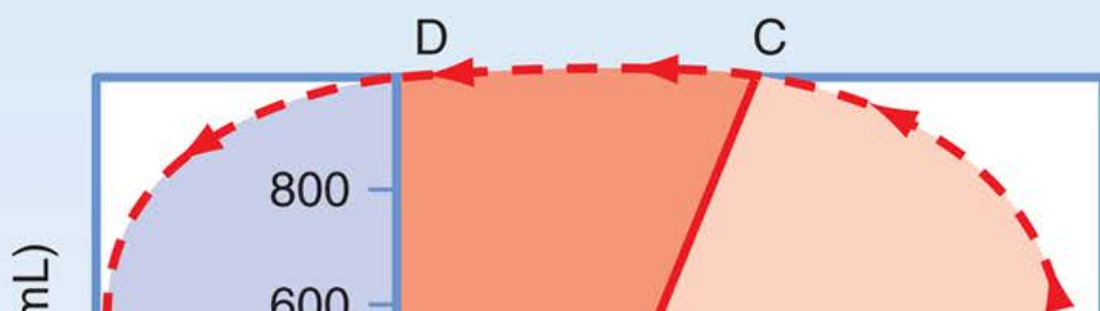
Embora ainda não existam métodos disponíveis para aferir a quantidade total de trabalho envolvida na respiração, é possível estimar o trabalho mecânico aferindo as variações de volume e de pressão durante um ciclo respiratório. A análise das curvas de pressão e volume pode ser utilizada para ilustrar esses pontos. A [Figura 22.8](#) ilustra um ciclo respiratório de um pulmão normal. A linha ABC representa a curva de insuflação-desinsuflação estática, e a carga total de trabalho mecânico é representada pela área trapezoidal OAECD.



A



B



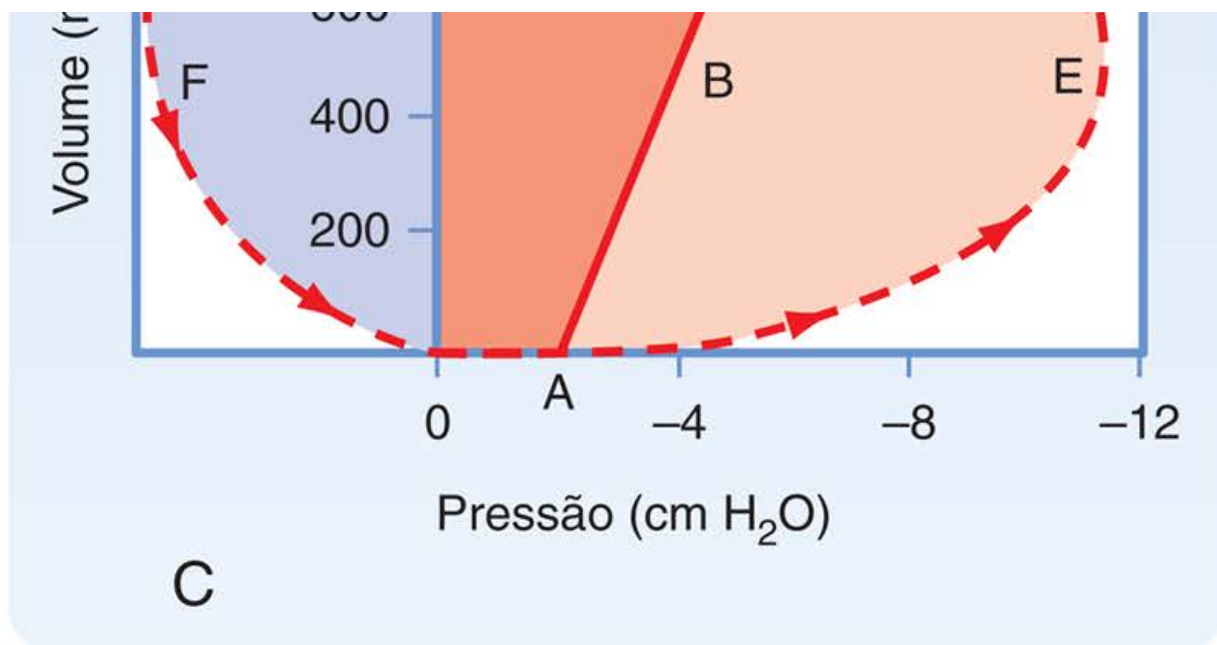


FIG. 22.8 Trabalho mecânico realizado durante um ciclo respiratório em um pulmão normal (A), um pulmão com complacência reduzida (B) e um pulmão com maior resistência das vias aéreas (C). O desmembramento das áreas trapezoidais permite a avaliação de cada um dos aspectos da carga de trabalho mecânico, incluindo os seguintes: OABCD, trabalho necessário para vencer a resistência elástica; AECF, trabalho necessário para vencer a resistência inelástica; AECB, trabalho necessário para vencer a resistência inelástica durante a inspiração; ABCF, trabalho necessário para vencer a resistência inelástica durante a expiração (constitui a reserva de energia elástica da inspiração).

Nas doenças pulmonares restritivas, como a fibrose pulmonar, a complacência pulmonar é reduzida e a curva pressão-volume é deslocada para a direita, resultando em um aumento significativo do trabalho respiratório (Fig. 22.8B), conforme indicado pelo aumento da área trapezoidal de OABCD. Nas doenças pulmonares obstrutivas, como a asma durante uma exacerbação ou a bronquite crônica, a resistência das vias aéreas eleva-se (Fig. 22.8C), exigindo maior pressão negativa pleural para manter as taxas normais de fluxo inspiratório. Além do aumento do trabalho inspiratório total (OABCD), as pessoas com doença pulmonar obstrutiva apresentam uma elevação da pressão pleural positiva durante a expiração em decorrência do aumento da resistência e da carga de trabalho expiratório, visualizadas como área DFO. A reserva de energia elástica, representada pela área ABCF da Figura 22.8A, não é suficiente, o que exige energia adicional para a expiração. Com o tempo ou a progressão da doença, esses músculos respiratórios podem sofrer fadiga e resultar em insuficiência respiratória. O trabalho respiratório é maior também quando a pessoa respira mais profundamente (o aumento do volume corrente requer um trabalho mais elástico para ser vencido) e quando a frequência respiratória aumenta (o aumento da ventilação por minuto requer mais força de resistência ao fluxo para ser vencido) (Fig. 22.9). Pessoas normais e aquelas com doença pulmonar adotam padrões respiratórios que minimizam o trabalho respiratório. Por essa razão, nas pessoas com fibrose pulmonar (maior trabalho elástico), a respiração é mais rasa e rápida, enquanto naquelas com doença pulmonar obstrutiva (trabalho elástico normal, mas trabalho resistivo mais intenso), a respiração é mais lenta e profunda.

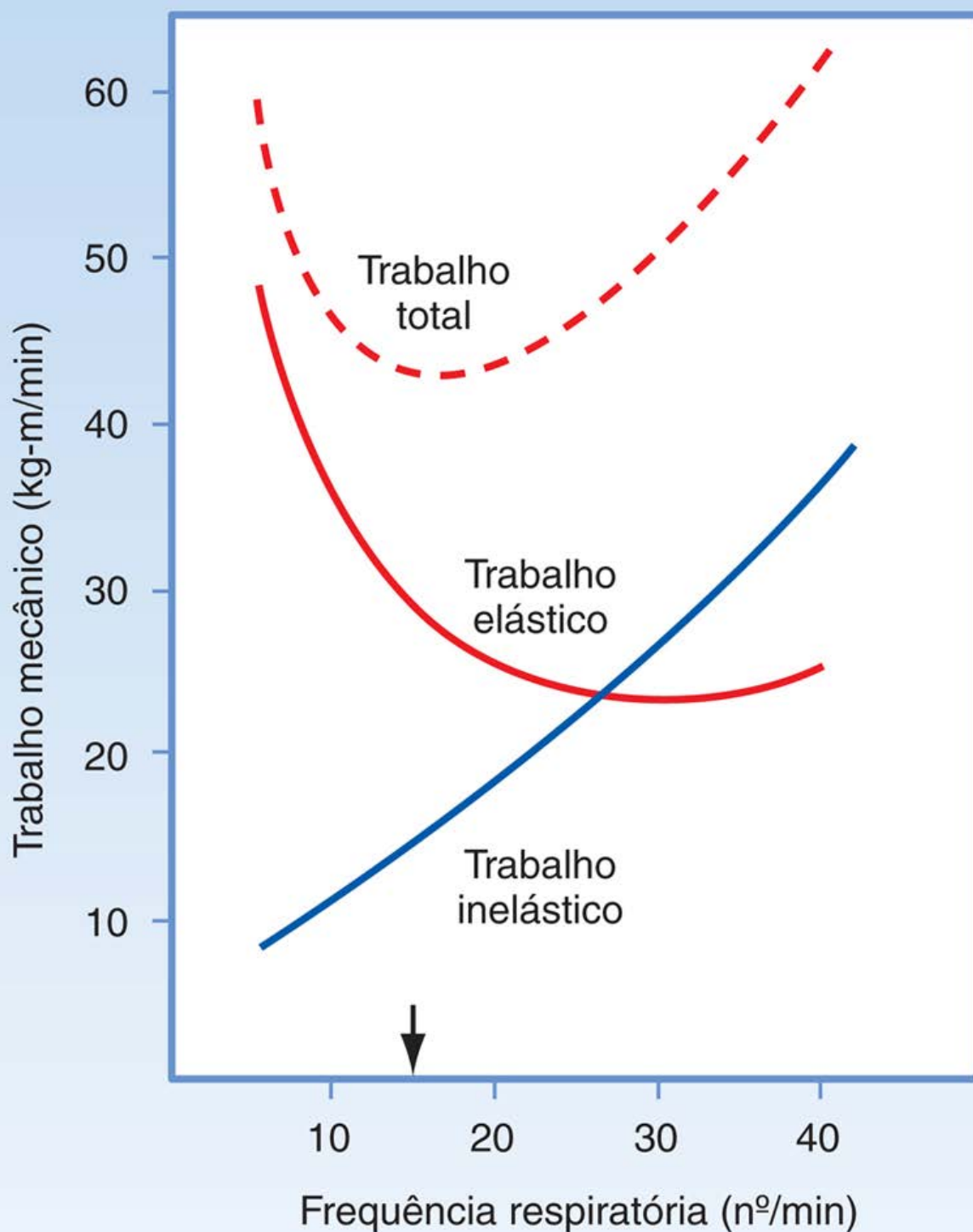


FIG. 22.9 Efeito da frequência respiratória sobre os trabalhos elástico, inelástico e mecânico total da respiração em um determinado nível de ventilação alveolar. As pessoas tendem a adotar a frequência respiratória em que o trabalho respiratório total é mínimo (seta) para aqueles não sofrem de doença pulmonar.



Na clínica

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um termo genérico que abrange doenças como enfisema e bronquite crônica. A DPOC acomete com mais frequência pessoas que fumam, nas quais podem coexistir alterações pulmonares patológicas compatíveis tanto com enfisema quanto com bronquite crônica. Nas pessoas com DPOC nas quais o enfisema seja um componente importante, o tecido elástico das paredes alveolares e capilares é progressivamente destruído, resultando no aumento da complacência pulmonar e na redução da retração elástica. A redução da retração elástica resulta no deslocamento do ponto de igual pressão em direção ao alvéolo e no fechamento prematuro das vias aéreas, o que produz retenção de ar e aumento do volume residual, da capacidade residual funcional e da capacidade

pulmonar total. A resistência das vias aéreas também aumenta. Essas elevações dos volumes pulmonares aumentam o trabalho respiratório na medida em que estiram os músculos respiratórios e reduzem a sua eficiência.

Na bronquite crônica, o acúmulo de muco e a inflamação das vias aéreas provocam o deslocamento do ponto de igual pressão em direção aos alvéolos, levando ao fechamento prematuro das vias aéreas e aumentando o volume residual, a capacidade residual funcional e a capacidade pulmonar total. A resistência das vias aéreas e o trabalho respiratório aumentam, mas a complacência pulmonar permanece normal.

Nas doenças pulmonares restritivas, como a fibrose pulmonar, a complacência dos pulmões é reduzida. Os volumes pulmonares diminuem, mas as taxas de fluxo permanecem razoavelmente normais. A [Tabela 22.1](#) mostra algumas das alterações nos valores da função pulmonar na presença de doenças pulmonares obstrutivas e restritivas.

No terceiro trimestre de gravidez, o útero aumentado eleva a pressão intra-abdominal e restringe o movimento do diafragma. Consequentemente, a capacidade residual funcional diminui. Nas mulheres saudáveis, essa variação do volume pulmonar resulta na redução da complacência pulmonar e no aumento da resistência das vias aéreas.

Pontos-Chave

1. Existem dois padrões principais de fluxo gasoso nas vias aéreas: turbulento e laminar.
2. A resistência ao fluxo de ar é a variação pressórica por unidade de fluxo. A resistência das vias aéreas varia com os inversos da quarta potência do raio e é mais alta no fluxo turbulento do que no fluxo laminar. O principal local de resistência das vias aéreas está nas oito primeiras gerações das vias aéreas. A resistência das vias aéreas diminui com o aumento do volume pulmonar e a redução da densidade gasosa. Além disso, a resistência das vias aéreas é regulada por agentes neurais e humorais.
3. Os testes da função pulmonar (espirometria, curva fluxo-volume, pletismografia corporal) são capazes de detectar anormalidades na função pulmonar antes que o paciente apresente sintomas. Os resultados dos testes são comparados com os resultados obtidos em pessoas normais e variam de acordo com o sexo, a etnia, a idade e a altura da pessoa. A doença pulmonar obstrutiva crônica caracteriza-se pelo aumento dos volumes pulmonares e da resistência das vias aéreas e pela redução das taxas de fluxo expiratório. O enfisema, um tipo específico de doença pulmonar obstrutiva crônica, caracteriza-se, ainda, pelo aumento da complacência pulmonar. As doenças pulmonares restritivas caracterizam-se pela redução do volume pulmonar, pela taxa de fluxo expiratório e resistência normais, e por uma acentuada redução da complacência pulmonar.
4. O ponto de igual pressão é o ponto no qual a pressão no interior e em torno das vias aéreas é a mesma. O local do ponto de igual pressão é dinâmico. Especificamente, à medida que o volume pulmonar e a retração elástica diminuem, o ponto de igual pressão desloca-se em direção ao alvéolo nas pessoas normais. Nas pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o ponto de igual pressão em qualquer volume pulmonar localiza-se mais próximo do alvéolo. A limitação do fluxo expiratório ocorre no ponto de igual pressão.
5. Há dispêndio de energia durante a respiração para vencer as propriedades mecânicas naturais dos pulmões. A fadiga dos músculos respiratórios é a causa mais comum de insuficiência respiratória. As pessoas respiram em uma frequência respiratória que minimiza o trabalho. Nas pessoas com maior resistência das vias aéreas, o trabalho é minimizado pela respiração em frequências mais baixas; naquelas com doenças pulmonares restritivas, o trabalho é minimizado pela respiração rasa em altas frequências.
6. A complacência dinâmica dos pulmões é sempre menor do que a complacência estática e aumenta durante o exercício, o suspiro e o bocejo.

Leituras Adicionais

Journal Articles

Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25:186–199.

Crapo RO, et al. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:659–664.

Otis AB. A perspective of respiratory mechanics. *J Appl Physiol*. 1983;54:1183–1187.

Otis AB, et al. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*. 1950;2:592–607.

Books/Book Chapters

Leff AR, Schumacker PT. *Respiratory Physiology: Basics and Applications*. Philadelphia: Saunders; 1993.

Lumb AB. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2016.

Mead J, MacKlem PT. Mechanics of breathing. In: *Handbook of Physiology*. Section 3, The Respiratory System. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986. Wiley Online Library doi:10.1002/cphys.cp0303fmo1.

Ventilação, Perfusão e Relações Ventilação/Perfusão

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Defina os dois tipos de ventilação do espaço morto e descreva como a ventilação do espaço morto varia de acordo com o volume corrente.
2. Descreva a composição gasosa no ar ambiente, na traqueia e nos alvéolos e explique como essa composição varia com as alterações da fração de oxigênio e da pressão barométrica.
3. Utilize a equação do ar alveolar para calcular a diferença alveoloarterial de oxigênio ($AaDO_2$).
4. Explique a equação do dióxido de carbono alveolar e identifique as suas variações de acordo com as alterações da ventilação alveolar.
5. Compare a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar com a distribuição da ventilação.
6. Cite e defina as quatro categorias de hipoxia e as seis causas da hipoxia hipóxica.
7. Diferencie as causas da hipoxia hipóxica com base na resposta ao O_2 a 100%.
8. Descreva as duas causas da hipercapnia.

O principal fator determinante da troca gasosa normal e, portanto, do nível da PO_2 e da PCO_2 no sangue é a relação entre a ventilação ($\dot{V}$) e a perfusão ($\dot{Q}$). Essa relação é denominada relação ventilação/perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$).

Ventilação

A ventilação é o processo pelo qual o ar entra e sai dos pulmões. O ar de entrada é composto por um volume que preenche as vias aéreas condutoras (ventilação do espaço morto) e uma porção que preenche os alvéolos (ventilação alveolar). A ventilação-minuto (ou total) ($\dot{V}_E$) é o volume de ar que entra ou sai dos pulmões por minuto:

$$\dot{V}_E = f \times V_T$$

Equação 23.1

onde f é a frequência ou o número de respirações por minuto e V_T (também conhecido como TV) é o volume corrente, ou o volume de ar inspirado (ou expirado) por respiração. O volume corrente varia com de acordo com a idade, o sexo, a posição do corpo e a atividade metabólica. Em um adulto de tamanho médio em repouso, o volume corrente é de 500 mL. Nas crianças, é de 3 mL/kg a 5 mL/kg.

Ventilação do Espaço Morto: Anatômico e Fisiológico

Espaço Morto Anatômico

A ventilação do espaço morto é a ventilação das vias aéreas que não participam da troca gasosa. Existem dois tipos de espaço morto: espaço morto anatômico e espaço morto fisiológico. O espaço morto anatômico (V_D) é composto pelo volume de gás que preenche as vias aéreas condutoras:

$$V_T = V_D + V_A \quad \text{Equação 23.2}$$

onde V refere-se ao volume e os subscritos T, D e A referem-se aos volumes corrente, do espaço morto e alveolar. O “ponto” acima do V denota um volume por unidade de tempo (n):

$$V_T \times n = (V_D \times n) + (V_A \times n) \quad \text{Equação 23.3}$$

ou

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A \quad \text{Equação 23.4}$$

onde ($\dot{V}_E$) é o volume total de gás em litros expelido dos pulmões por minuto (também denominado volume minuto expirado), ($\dot{V}_D$) é a ventilação do espaço morto por minuto e ($\dot{V}_A$) é a ventilação alveolar por minuto.

Em um adulto saudável, na capacidade funcional residual (FRC), o volume de gás contido nas vias aéreas condutoras é de 100 mL a 200 mL em comparação com os 3 L de gás contidos em todos os pulmões. A relação entre o volume das vias aéreas condutoras (espaço morto) e o volume corrente representa a fração de cada respiração que é “desperdiçada” durante o preenchimento das vias aéreas condutoras. Esse volume está relacionado ao volume corrente (V_T) e à ventilação-minuto expirada ($\dot{V}_E$) da seguinte maneira:

$$\dot{V}_D = \frac{V_D}{V_T} \times \dot{V}_E \quad \text{Equação 23.5}$$



Na clínica

Se o volume do espaço morto for de 150 mL e o volume corrente aumentar de 500 mL a 600 mL para a mesma ventilação-minuto expirada, qual o efeito da ventilação do espaço morto?

$$V_T = 500 \text{ mL}$$

$$V_D = \frac{150 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times \dot{V}_E$$

$$= 0,3 \times \dot{V}_E$$

e, da mesma forma,

$$V_T = 600 \text{ mL}$$

$$V_D = \frac{150\text{mL}}{600\text{mL}} \times \dot{V}_E$$

$$= 0,25 \times \dot{V}_E$$

O aumento do volume corrente é uma forma eficaz de aumentar a ventilação alveolar (e, conseqüentemente, os valores normais de gases do sangue). À medida que o volume corrente aumenta, a fração da ventilação do espaço morto diminui para a mesma ventilação-minuto expirada.

A ventilação do espaço morto (V_D) varia inversamente em relação ao volume corrente (V_T). Quanto maior o volume corrente, menor a proporção de ventilação do espaço morto. Normalmente, a relação V_D/V_T é de 20% a 30% da ventilação-minuto expirada. As alterações do espaço morto contribuem de forma importante para o trabalho respiratório. Se o espaço morto aumentar, a pessoa deve inspirar um volume corrente maior para manter os níveis normais de gases sanguíneos. Essa condição intensifica o trabalho respiratório, podendo contribuir para a ocorrência de fadiga do músculo respiratório e insuficiência respiratória. Se a demanda metabólica aumentar (p. ex., durante o exercício ou na presença de febre), é possível que a pessoa com doença pulmonar não consiga elevar suficientemente o volume corrente.

Espaço Morto Fisiológico

O segundo tipo de espaço morto é o espaço morto fisiológico. Em geral, nos pulmões doentes, alguns alvéolos são perfundidos, mas não ventilados. O volume total de gases contido em cada respiração que não participa da troca gasosa é denominado espaço morto fisiológico. Esse volume inclui o espaço morto anatômico e o espaço morto resultante dos alvéolos perfundidos mas não ventilados. O espaço morto fisiológico tem sempre pelo menos o mesmo tamanho que o espaço morto anatômico e, na presença de doença, pode ser consideravelmente maior.

Tanto o espaço morto anatômico quanto o espaço morto fisiológico podem ser aferidos, mas eles não são rotineiramente aferidos no curso do processo de assistência ao paciente.

Ventilação Alveolar

Composição do Ar

A inspiração leva o ar ambiente ou atmosférico para os alvéolos, onde o O_2 é absorvido e o CO_2 é excretado.



Na clínica

Nas pessoas com determinados tipos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), como enfisema, o espaço morto fisiológico apresenta-se aumentado. Se o espaço morto dobrar de tamanho, o volume corrente deve aumentar para manter o mesmo nível de ventilação alveolar. Se o volume corrente for de 500 mL e a V_D/V_T igual a 0,25, então

$$V_T = V_D + V_A$$

$$500\text{mL} = 125\text{mL} + 375\text{mL}$$

Se o V_D subir para 250 mL nesse exemplo, o volume corrente (V_T) deve aumentar para 625 mL para manter uma ventilação alveolar normal (i. e., $V_A = 375\text{ mL}$):

$$V_T = 250\text{mL} + 375\text{mL}$$

$$= 625\text{ mL}$$

O ar ambiente é uma mistura gasosa composta por N_2 e O_2 com quantidades mínimas de CO_2 , argônio e gases inertes. A composição dessa mistura de gases pode ser descrita em termos de frações gasosas ou da respectiva pressão parcial.

Como o ar ambiente é um gás, aplicam-se as leis dos gases, que dão origem a dois princípios importantes. O primeiro é que, quando os componentes são considerados em termos de frações gasosas (F), a soma das frações individuais deve ser

igual a 1:

$$1 = FN_2 + FO_2 + F_{\text{argônio}} \text{ e outros gases} \quad \text{Equação 23.6}$$

Desse modo, a soma das pressões parciais (em milímetros de mercúrio) de um gás, também conhecida como tensão gasosa (em torr), deve ser igual à pressão total. Portanto, no nível do mar, onde a pressão atmosférica (também conhecida como pressão barométrica [P_b]) é de 760 mmHg, as pressões parciais dos gases presentes no ar são as seguintes:

$$P_b = PN_2 + P_{\text{argônio}} \text{ e outros gases} \quad \text{Equação 23.7}$$

$$760 \text{ mmHg} = PN_2 + PO_2 + P_{\text{argônio}} \text{ e outros gases}$$



Na clínica

Três importantes leis dos gases regem o ar ambiente e a ventilação alveolar. De acordo com a lei de Boyle, quando a temperatura é constante, a pressão (P) e o volume (V) são inversamente relacionados; ou seja,

$$P_1 V_1 = P_2 V_2$$

A lei de Boyle é utilizada para aferir os volumes pulmonares (veja a [Fig. 21.4](#)). A lei de Dalton diz que a pressão parcial de um gás em uma mistura gasosa é a pressão que o gás exerceria se ocupasse o volume total da mistura na ausência dos demais componentes. A [Equação 23.7](#) é um exemplo de como a lei de Dalton é utilizada no pulmão. De acordo com a lei de Henry, a concentração de um gás dissolvido em um líquido é proporcional à sua pressão parcial.

O segundo princípio importante é que a pressão parcial de um gás ($P_{\text{gás}}$) é igual à fração desse gás na mistura gasosa ($F_{\text{gás}}$) multiplicada pela pressão atmosférica (barométrica):

$$P_{\text{gás}} = F_{\text{gás}} \times P_b \quad \text{Equação 23.8}$$

O ar ambiente é composto por aproximadamente 21% de O_2 e 79% de N_2 . Consequentemente, a pressão parcial do O_2 presente no ar ambiente inspirado (PO_2) é calculada da seguinte maneira:

$$PO_2 = FiO_2 \times P_b \quad \text{Equação 23.9}$$

$$\begin{aligned} PO_2 &= 0,21 \times 760 \text{ mmHg} \\ &= 159 \text{ mmHg ou } 159 \text{ torr} \end{aligned}$$

onde (FiO_2) é a fração de oxigênio presente no ar inspirado. Portanto, a pressão parcial do O_2 , ou a tensão de oxigênio, contido no ar ambiente ao nível da boca no início da inspiração é de 159 mmHg, ou 159 torr. A tensão de O_2 no nível da boca pode ser alterada de duas maneiras: modificando-se a fração de O_2 no ar inspirado (FiO_2) ou a pressão barométrica. Portanto, a tensão do O_2 ambiente pode aumentar mediante a administração de O_2 suplementar e diminuir em grandes altitudes.



Na clínica

A pressão parcial do O_2 contido no ar ambiente varia com a altitude. Os pontos mais altos e mais baixos nos Estados Unidos contíguos são o Monte Whitney, no Sequoia National Park/Inyo National Forest (altitude de 4.421 metros e

pressão barométrica de 437 mmHg), e a Bacia de Badwater, no Death Valley National Park (altitude de 86 metros e pressão barométrica de 768 mmHg). No Monte Whitney, a pressão parcial do O₂ no ar ambiente é calculada da seguinte maneira:

$$PO_2 = 0,21 \times 437 \text{ mmHg} = 92 \text{ mmHg}$$

enquanto na Bacia de Badwater, no Vale da Morte, a pressão parcial do oxigênio é calculada da seguinte maneira:

$$PO_2 = 0,21 \times 768 \text{ mmHg} = 161 \text{ mmHg}$$

Observe que a FiO₂ não varia em diferentes altitudes; somente a pressão barométrica varia. Essas diferenças na tensão de oxigênio produzem grandes efeitos nos valores dos gases do sangue arterial.

No início da inspiração, o ar ambiente é levado para o interior da nasofaringe e da laringofaringe, onde é aquecido à temperatura do corpo e umidificado. Ao alcançar a glote, o ar inspirado apresenta-se saturado com vapor de água, o qual exerce uma pressão parcial e dilui a pressão total na qual os demais gases são distribuídos. A pressão do vapor de água na temperatura do corpo é de 47 mmHg. Para calcular a pressão parcial do O₂ e do N₂ em uma mistura umidificada, deve-se subtrair a pressão parcial do vapor de água da pressão barométrica total. Desse modo, nas vias aéreas condutoras, que têm início da traqueia, a pressão parcial do O₂ é calculada da seguinte maneira:

$$P_{\text{traqueia}} O_2 = (P_b - PH_2O) \times FiO_2 \quad \text{Equação 23.10}$$

$$= (769 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) \times 0,21$$

$$= 150 \text{ mmHg}$$

e a pressão parcial de N₂ é calculada de modo semelhante:

$$P_{\text{traqueia}} N_2 = (760 - 47 \text{ mmHg}) \times 0,79 \quad \text{Equação 23.11}$$

$$= 563 \text{ mmHg}$$

Observe que a pressão parcial total permanece constante a 760 mmHg (150 + 563 + 47 mmHg) e que as frações de O₂ e N₂ permanecem inalteradas. A pressão do vapor de água, no entanto, reduz a pressão parcial de O₂ e N₂. Observe também que, no cálculo da pressão parcial do ar ambiente ([Equação 23.9](#)), o vapor de água é ignorado e o ar ambiente é considerado “seco”. As vias aéreas condutoras não participam da troca gasosa. Consequentemente, as pressões parciais de O₂ e N₂ e o vapor de água permanecem inalterados nas vias aéreas até que o ar alcance os alvéolos.

Composição do Gás Alveolar

Quando o ar inspirado alcança os alvéolos, o O₂ é transportado para o leito capilar através da membrana alveolar e o CO₂ desloca-se do leito capilar para os alvéolos. O processo pelo qual isso ocorre é descrito no [Capítulo 24](#). Ao final da inspiração e com a glote aberta, a pressão total nos alvéolos é a pressão atmosférica; portanto, a pressão parcial dos gases nos alvéolos deve ser igual à pressão total, que, nesse caso, é a pressão atmosférica. No entanto, a composição da mistura gasosa sofre alteração e pode ser descrita da seguinte maneira:

$$1 = FO_2 + FN_2 + FH_2O + FCO_2 + F_{\text{argônio}} \text{ e outros gases} \quad \text{Equação 23.12}$$

onde o N₂ e o argônio são gases inertes e, consequentemente, a fração desses gases nos alvéolos não muda em relação às frações ambientes. A fração de vapor de água também não se altera, visto que o ar inspirado já se encontra totalmente saturado com vapor de água e está na temperatura do corpo. Em consequência da troca gasosa, no entanto, a fração de

O₂ nos alvéolos diminui, enquanto a fração de CO₂ aumenta. Devido às variações das frações de O₂ e CO₂, a pressão parcial exercida por esses gases também varia. A pressão parcial do O₂ nos alvéolos (PAO₂) é fornecida pela equação dos gases alveolares, também denominada equação do oxigênio alveolar ideal:

$$\begin{aligned} PAO_2 &= PiO_2 - \frac{PACO_2}{R} \\ &= [FiO_2 \times (P_b - PH_2O)] - \frac{PACO_2}{R} \end{aligned} \quad \text{Equação 23.13}$$

onde PiO₂ é a pressão parcial do O₂ inspirado, que é igual à fração inspirada de O₂ (FiO₂) multiplicada pela pressão barométrica (P_b) menos a pressão do vapor de água (PH₂O); PACO₂ é a pressão parcial do CO₂ alveolar; e R é a relação de troca respiratória, ou quociente respiratório. O quociente respiratório é a relação entre a quantidade de CO₂ excretada ($\dot{V}CO_2$) e a quantidade de O₂ absorvido ($\dot{V}O_2$) pelos pulmões. Esse quociente é a relação entre a quantidade de CO₂ produzida e a quantidade de O₂ consumida pelo metabolismo e depende da ingestão calórica. O quociente respiratório varia entre 0,7 e 1; é de 0,7 nos estados de metabolismo exclusivo de ácidos graxos e de 1 nos estados de metabolismo exclusivo de carboidratos. Em condições alimentares normais, presume-se que o quociente respiratório seja de 0,8. Portanto, a quantidade absorvida de O₂ excede a quantidade de CO₂ liberada nos alvéolos. A [Tabela 23.1](#) mostra as pressões parciais de O₂, CO₂ e N₂ do ar ambiente para os alvéolos no nível do mar.

Pode-se utilizar uma abordagem semelhante para calcular a PACO₂ estimada. A fração de CO₂ nos alvéolos é uma função da taxa de produção de CO₂ pelas células durante o metabolismo e da taxa de eliminação de CO₂ dos alvéolos. Esse processo de eliminação de CO₂ é conhecido como ventilação alveolar. A relação entre a produção de CO₂ e a ventilação alveolar é definida pela equação do dióxido de carbono alveolar:

Tabela 23.1

Pressões Totais e Parciais dos Gases Respiratórios no Gás Alveolar Ideal e no Sangue ao Nível do Mar (760 mmHg)

Parâmetro	Ar Ambiente (Seco)	Ar Traqueal Úmido	Gás Alveolar (R = 0,8)	Sangue Arterial Sistêmico	Sangue Venoso Misto
PO ₂	159	150	102	90	40
PCO ₂	0	0	40	40	46
PH ₂ O, 37°C	0	47	47	47	47
PN ₂	601	563	571*	571	571
P _{total}	760	760	760	748	704†

PCO₂, pressão parcial do dióxido de carbono; PH₂O, pressão parcial da água; PN₂, pressão parcial do nitrogênio; PO₂, pressão parcial do oxigênio; P_{total}, pressão parcial de todos os parâmetros; R, quociente respiratório.

* A PN₂ aumenta até 1% no gás alveolar porque o R normalmente é inferior a 1.

† A P_{total} é menor no sangue venoso do que no sangue arterial porque a redução da PO₂ foi maior do que o aumento da PCO₂.

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_A \times FACO_2 \quad \text{Equação 23.14}$$

ou

$$FACO_2 = \dot{V}CO_2 / \dot{V}_A$$

onde $\dot{V}CO_2$ é a taxa de produção de CO₂ pelo corpo, $\dot{V}_A$ é a ventilação alveolar por minuto, e FACO₂ é a fração de CO₂ presente no gás alveolar seco. Essa relação demonstra que a taxa de eliminação de CO₂ dos alvéolos tem relação com a

ventilação alveolar e com a fração de CO₂ contida nos alvéolos. Como a pressão parcial de qualquer outro gás ([Equação 23.8](#)), a PACO₂ é definida da seguinte maneira:

$$PACO_2 = FACO_2 \times (P_b - PH_2O) \quad \text{Equação 23.15}$$

A substituição da FACO₂ na equação anterior produz a seguinte relação:

$$PACO_2 = \frac{\dot{V}CO_2 \times (P_b - PH_2O)}{\dot{V}_A} \quad \text{Equação 23.16}$$

Essa equação demonstra várias relações importantes. Primeiro, existe uma relação inversa entre a pressão parcial do CO₂ nos alvéolos (PACO₂) e a ventilação alveolar por minuto ($\dot{V}_A$) independentemente do CO₂ expirado. Especificamente, se a ventilação duplicar, a PACO₂ diminui até 50%. Por outro lado, se a ventilação cair pela metade, a PACO₂ duplica. Segundo, em uma ventilação alveolar por minuto constante ($\dot{V}_A$), a duplicação da produção metabólica de CO₂ ($\dot{V}CO_2$) gera a duplicação da PACO₂. A [Figura 23.1](#) ilustra a relação entre a $\dot{V}_A$ e a PACO₂.

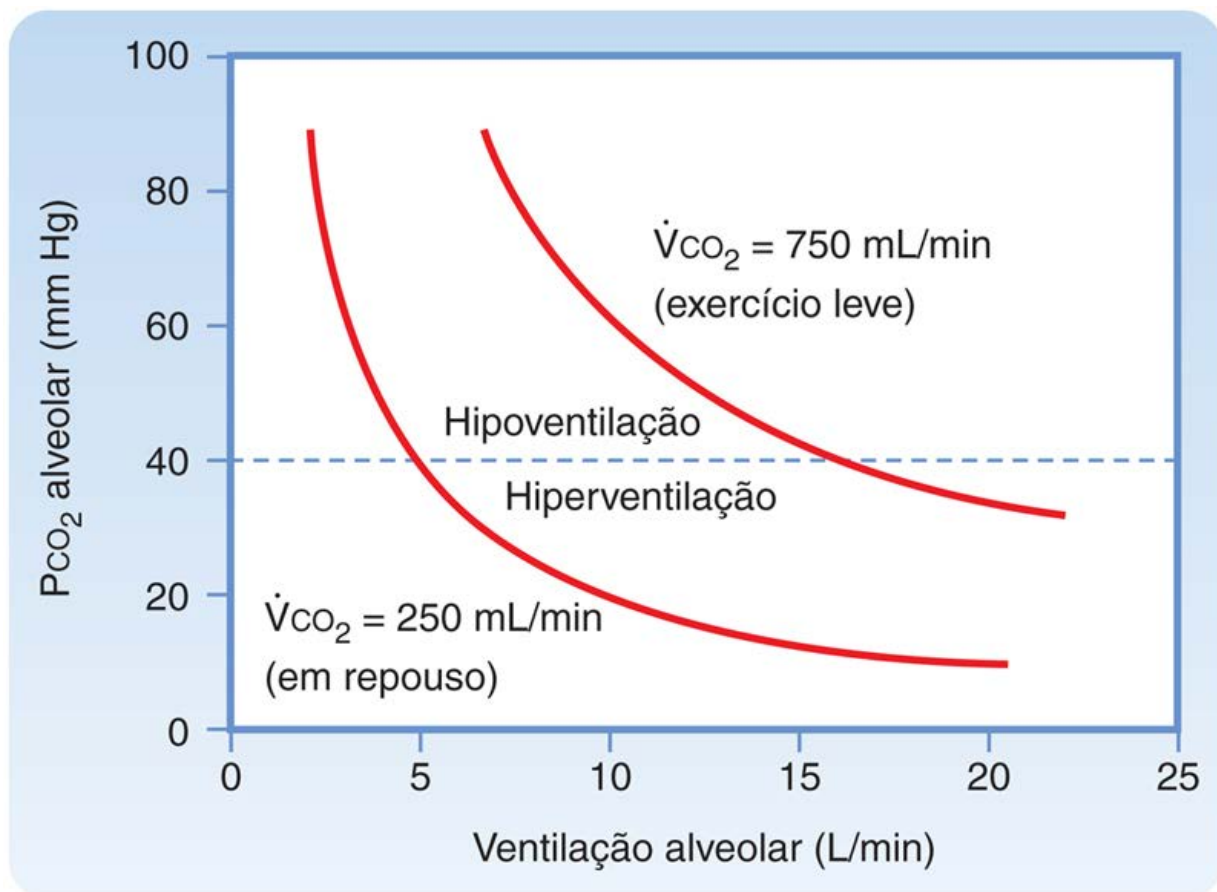


FIG. 23.1 A Pressão Parcial Alveolar do Dióxido de Carbono (PCO₂; eixo y) como Função da Ventilação

Alveolar por Minuto ($\dot{V}_A$; eixo x) nos Pulmões. Cada linha corresponde a uma determinada taxa metabólica associada a uma produção constante de CO₂ (linha isometabólica de $\dot{V}_{CO_2}$). Normalmente, a ventilação alveolar é controlada para manter uma PCO₂ alveolar de aproximadamente 40 mmHg. Portanto, em repouso, quando a $\dot{V}_{CO_2}$ é de aproximadamente 250 mL/minuto, a ventilação alveolar de 5 L/minuto resulta em uma PCO₂ alveolar de cerca de 40 mmHg. Uma redução de 50% na ventilação em repouso (ou seja, de 5 para 2,5 L/minuto) resulta na duplicação da PCO₂ alveolar. Durante o exercício, a produção de CO₂ aumenta ($\dot{V}_{CO_2} = 750$ mL/min) e, para manter uma PCO₂ alveolar normal, a ventilação deve aumentar (nesse caso, para 15 L/minuto). Todavia, nesse caso também, uma redução de 50% na ventilação (de 15 para 7,5 L/minuto) resulta na duplicação da PCO₂ alveolar.

Composição do Gás Arterial

Nos pulmões normais, a PaCO₂ é rigorosamente regulada e mantida em 40 ± 2 mmHg. Os aumentos e as reduções da PaCO₂, particularmente quando associados às variações do pH arterial, geram profundos efeitos sobre a função celular, inclusive a atividade das enzimas e das proteínas. Quimiorreceptores especializados monitoram a PaCO₂ no tronco encefálico (veja o [Cap. 25](#)) e a ventilação por minuto expirada ([Equação 23.1](#)) varia de acordo com o nível da PaCO₂.

Uma elevação aguda da PaCO₂ resulta em acidose respiratória (pH < 7,35), enquanto uma redução aguda resulta em alcalose respiratória (pH > 7,45). A hipercapnia é definida como uma elevação da PaCO₂ e ela ocorre quando a produção de CO₂ excede a ventilação alveolar (hipoventilação). Por outro lado, a hiperventilação ocorre quando a ventilação alveolar excede a produção de CO₂ e reduz a PaCO₂ (hipocapnia).

Distribuição da Ventilação

A ventilação não se distribui de maneira uniforme nos pulmões, principalmente em razão dos efeitos da gravidade. Na posição vertical, nos volumes pulmonares máximos, os alvéolos próximos ao ápice dos pulmões apresentam-se mais expandidos do que os alvéolos localizados na base. A gravidade puxa os pulmões para baixo e os afasta da parede torácica. Consequentemente, a pressão pleural é mais baixa (mais negativa) no ápice do que na base dos pulmões, enquanto a pressão transpulmonar estática ($P_L = P_A - P_{pl}$) é mais elevada, o que resulta no aumento do volume alveolar no ápice. Em razão da diferença entre o volume alveolar no ápice e na base dos pulmões ([Fig. 23.2](#)), os alvéolos localizados na base dos pulmões são representados na porção íngreme da curva pressão-volume e recebem mais ventilação (i. e., esses alvéolos são mais complacentes). Em contrapartida, os alvéolos localizados no ápice encontram-se representados mais próximos do topo

ou da porção plana da curva pressão-volume. Esses alvéolos são menos complacentes e, desse modo, recebem uma proporção menor do volume corrente. O efeito da gravidade é menos pronunciado quando a pessoa está em posição supina do que em posição ereta, e é menor quando a pessoa está em posição supina do que em posição prona. Isso ocorre porque o diafragma é empurrado em direção cefálica quando a pessoa está em posição supina e afeta o tamanho de todos os alvéolos.

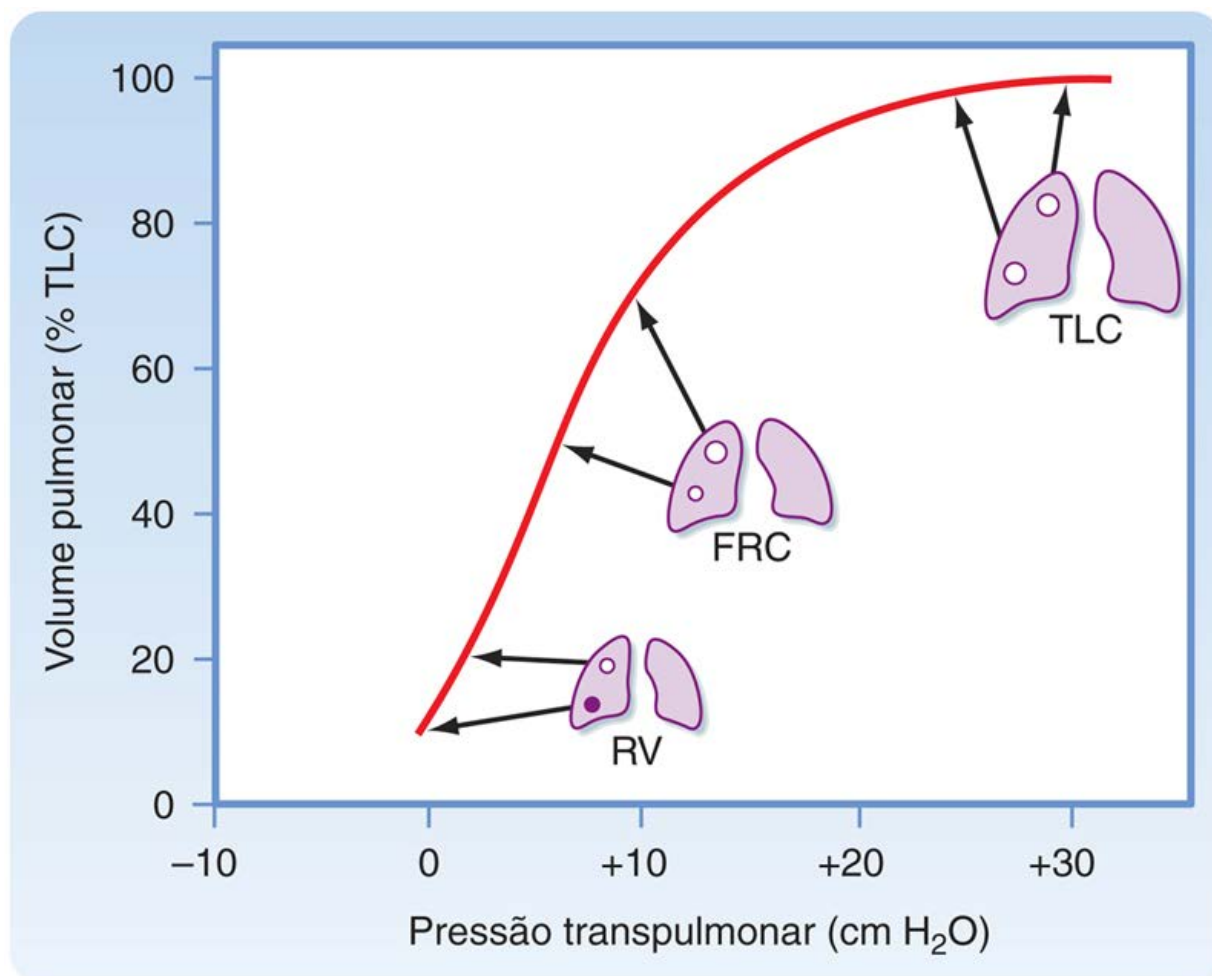


FIG. 23.2 Distribuição Regional do Volume Pulmonar, Incluindo o Tamanho Alveolar (Círculos) e a Localização na Curva Pressão-Volume dos Pulmões em Diferentes Volumes Pulmonares. Como os pulmões estão suspensos na posição vertical, a pressão pleural (P_{pl}) e a pressão transpulmonar (P_L) das unidades pulmonares localizadas no ápice são maiores do que aquelas localizadas na base. Em qualquer volume pulmonar, as unidades pulmonares do ápice são maiores do que as da base. O efeito é maior no volume residual (RV), menor na capacidade funcional residual (FRC) e ausente na capacidade pulmonar total (TLC). Observe também que, devido à sua "localização" na curva pressão-volume, o ar inspirado distribui-se diferencialmente para essas unidades pulmonares; aquelas localizadas no ápice são menos complacentes e recebem uma proporção menor do ar inspirado do que as unidades pulmonares localizadas na base, que são mais complacentes (estão representadas em uma parte mais íngreme da curva pressão-volume).

Além dos efeitos gravitacionais sobre a distribuição da ventilação, a ventilação dos alvéolos não é uniforme. A razão para isso está na variável resistência (R) ou na complacência (C) das vias aéreas e é descrita quantitativamente pela constante de tempo (τ)

$$\tau = R \times C \quad \text{Equação 23.17}$$

Em constantes de tempo prolongado, as unidades alveolares enchem-se e esvaziam-se lentamente. Consequentemente, uma unidade alveolar com maior resistência das vias aéreas ou mais complacente leva mais tempo para se encher e esvaziar. Nos adultos, a frequência respiratória normal é de aproximadamente 12 respirações por minuto, o tempo de inspiração é de cerca 2 segundos e o tempo de expiração é de aproximadamente 3 segundos. Nos pulmões normais, esse tempo é suficiente para se aproximar do equilíbrio volumétrico (Fig. 23.3). Na presença de maior resistência ou complacência, no entanto, o equilíbrio volumétrico não é alcançado.

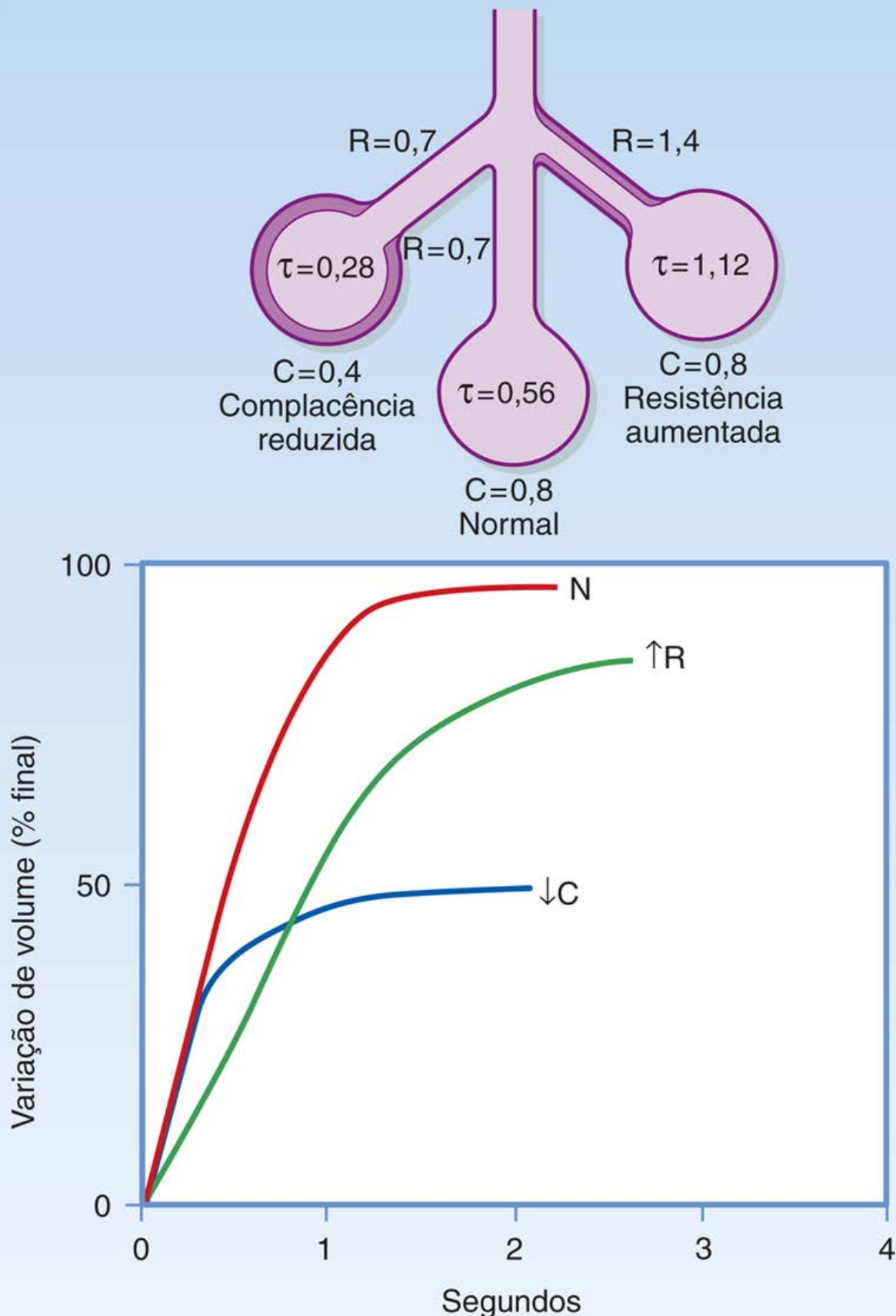


FIG. 23.3 Exemplos da Regulação Local da Ventilação em decorrência da Variação da Resistência (R) ou da Complacência (C) das Unidades Pulmonares Individuais. Em cima, A figura ilustra os valores individuais da resistência e da complacência de três unidades pulmonares diferentes. Embaixo, O gráfico ilustra o volume dessas três unidades pulmonares em função do tempo. Na imagem superior, o pulmão normal tem uma constante de tempo (τ) de 0,56 segundo. Essa unidade pulmonar atinge 97% do equilíbrio de volume final em 2 segundos, que é o tempo normal de inspiração. A unidade pulmonar da direita tem uma resistência duas vezes maior; por isso, sua constante de tempo é o dobro. Essa unidade enche-se mais lentamente e atinge apenas 80% do equilíbrio de volume durante o tempo normal de inspiração (veja gráfico); portanto, a ventilação dessa unidade é insuficiente. A unidade pulmonar da esquerda tem complacência reduzida (é "rija"), o que reduz a sua constante de tempo. Essa unidade enche-se rapidamente e atinge o seu volume máximo em 1 segundo, mas recebe apenas a metade da ventilação de uma unidade pulmonar normal.



Na clínica

Os adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm uma constante de tempo muito prolongado em decorrência do aumento da resistência e, no caso de pessoas com enfisema, do aumento da complacência. Consequentemente, esses adultos tendem a ter uma frequência respiratória baixa. Imagine agora o que acontece quando uma pessoa com doença pulmonar obstrutiva crônica sobe um lance de escadas. O aumento da frequência respiratória não permite tempo suficiente para uma expiração completa, ocorrendo então um processo denominado hiperinsuflação dinâmica (Fig. 23.4); os volumes pulmonares, que já se encontram aumentados, aumentam ainda mais, os pulmões tornam-se menos complacentes e o trabalho respiratório é muito intenso.

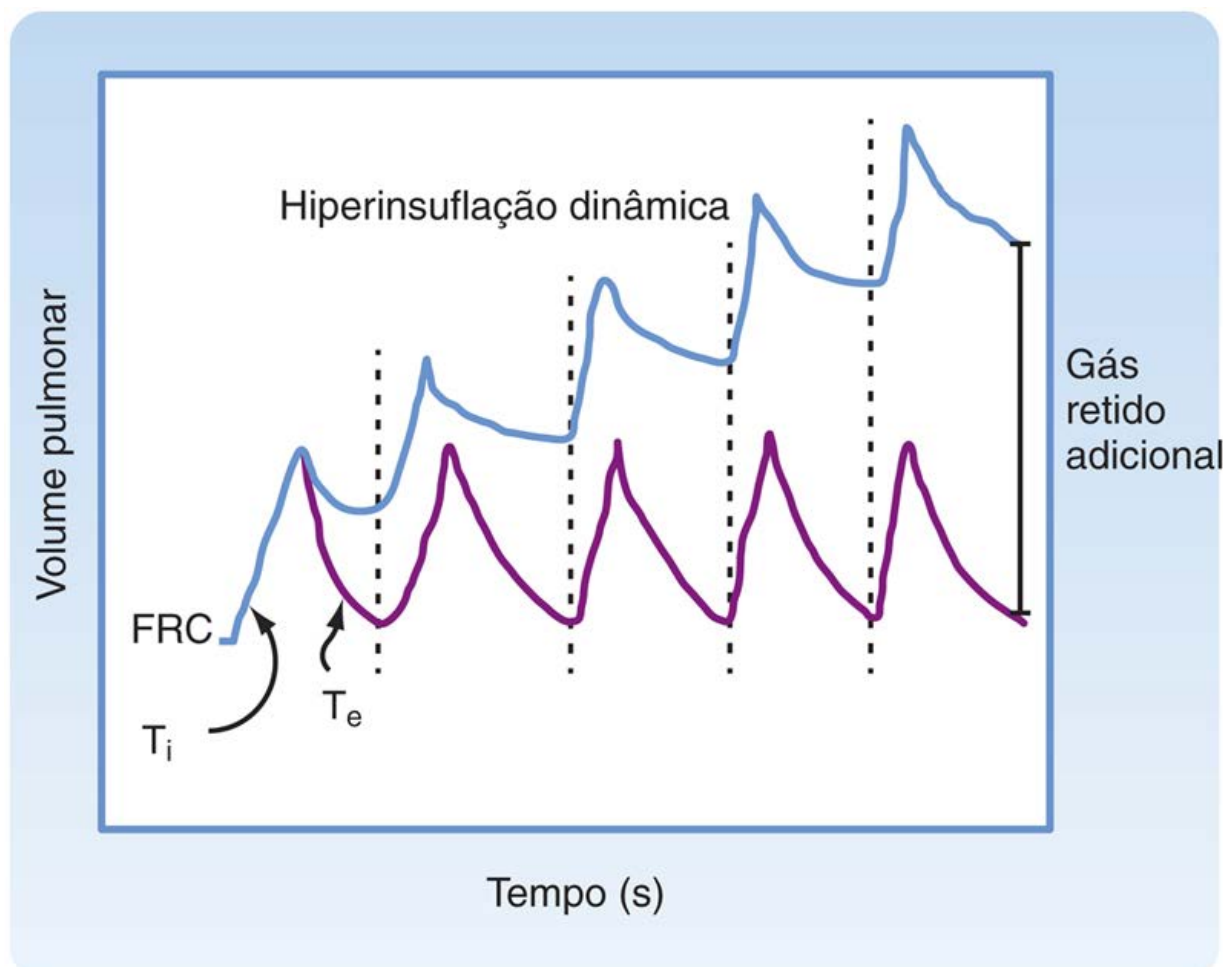


FIG. 23.4 Hiperinsuflação Dinâmica. O tempo total de respiração (T_{tot}) é composto pelo tempo de inspiração (T_i) e o tempo de expiração (T_e). Quando a frequência respiratória aumenta (p. ex., durante o exercício), o T_{tot} diminui. Nas pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é possível que o efeito do aumento do T_{tot} sobre o T_e não permita o esvaziamento completo dos alvéolos com uma constante de tempo prolongado e, a cada respiração subsequente, há um aumento do volume pulmonar (retenção de ar). Esse aumento do volume pulmonar acaba por resultar em um grau de hiperinsuflação tão elevado que a pessoa afetada não consegue mais fazer o trabalho necessário para vencer a reduzida complacência dos pulmões com esse alto volume pulmonar. Nessas pessoas, essa é uma importante causa de falta de ar durante a prática de uma atividade. FRC, capacidade funcional residual.

Resistência Vascular Pulmonar

O fluxo sanguíneo na circulação pulmonar é pulsátil e influenciado pela resistência vascular pulmonar (PVR), pela gravidade, pela pressão alveolar e pelo gradiente de pressão arteriovenosa. A PVR é calculada como a variação pressórica da artéria pulmonar (P_{PA}) para o átrio esquerdo (P_{LA}) dividida pelo fluxo (Q_T), que é o débito cardíaco:

$$PVR = \frac{P_{AP} - P_{LA}}{Q_T}$$

Equação 23.18

Em circunstâncias normais,

$$PVR = \frac{14 \text{ mmHg} - 8 \text{ mmHg}}{6 \text{ L / minuto}} = 1 \text{ mmHg/L/minuto}$$

Equação 23.19

Essa resistência é cerca de 10 vezes menor do que a da circulação sistêmica. A circulação pulmonar apresenta duas características peculiares que permitem o aumento do fluxo sanguíneo sob demanda sem que a pressão se eleve: (1) Com o aumento da demanda, como durante o esforço ou o exercício, os vasos pulmonares que normalmente se encontram fechados são recrutados; e (2) os vasos sanguíneos da circulação pulmonar são altamente distensíveis e o seu diâmetro aumenta com uma elevação mínima da pressão arterial pulmonar.

O volume pulmonar afeta a PVR por meio de sua influência sobre os capilares alveolares (Fig. 23.5). Ao final da inspiração, os alvéolos cheios de ar comprimem os capilares alveolares e aumentam a PVR. Diferentemente dos leitos capilares da circulação sistêmica, os leitos capilares dos pulmões são responsáveis por cerca de 40% da PVR. O diâmetro dos maiores vasos extra-alveolares aumenta ao final da inspiração em virtude da tração radial e da retração elástica, e a sua PVR é menor em um volume pulmonar maior. Durante a expiração, os alvéolos desinsuflados aplicam um mínimo de resistência aos capilares alveolares e a sua PVR diminui, enquanto a pressão pleural mais elevada durante a expiração aumenta a PVR dos vasos extra-alveolares. Em consequência desses efeitos opostos do volume dos pulmões sobre a PVR, a resistência vascular pulmonar total atinge o seu ponto mais baixo no nível da capacidade funcional residual.

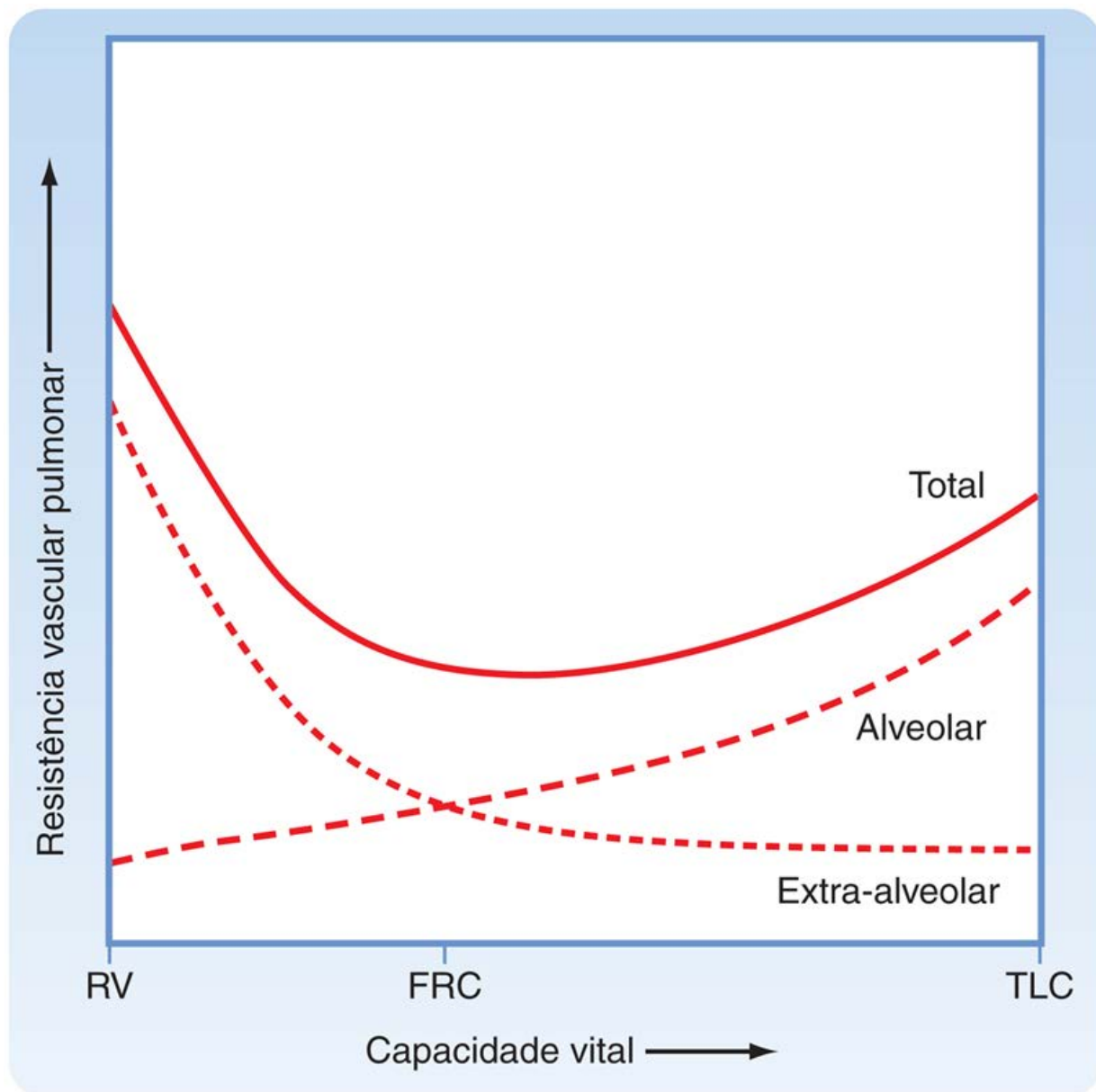


FIG. 23.5 Representação Esquemática dos Efeitos das Variações da Capacidade Vital sobre a Resistência Vascular Pulmonar Total e as Contribuições para o Total Permitido pelos Vasos Alveolares e Extra-Alveolares. Durante a insuflação do volume residual (RV) para a capacidade pulmonar total (TLC), a resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos alveolares aumenta, enquanto a resistência nos vasos extra-alveolares diminui. Portanto, as alterações na resistência vascular pulmonar total são plotadas como uma curva em forma de U durante a insuflação dos pulmões, com o nadir (o ponto mais baixo) no nível da capacidade funcional residual (FRC).

Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Por ser um sistema de baixa pressão/baixa resistência, a circulação pulmonar é muito mais influenciada pela gravidade do que a circulação sistêmica. Esse efeito gravitacional contribui para uma distribuição irregular do fluxo sanguíneo nos pulmões. Em uma pessoa normal na posição ereta em repouso, o volume do fluxo sanguíneo aumenta do ápice para a base dos pulmões, onde atinge o seu nível máximo. Da mesma forma, em uma pessoa na posição supina, o fluxo sanguíneo é menor nas regiões superiores (anteriores) e maior nas regiões inferiores (posteriores). Em condições de estresse, como o exercício, a diferença do fluxo sanguíneo no ápice e na base dos pulmões em uma pessoa na posição ereta é menor principalmente devido à elevação da pressão arterial.

Em uma pessoa na posição ereta, ao sair da artéria pulmonar, o sangue desloca-se contra a gravidade até o ápice dos pulmões. Para cada 1 cm de aumento na localização de um segmento da artéria pulmonar acima do coração, há uma redução correspondente da pressão hidrostática para 0,74 mmHg. Portanto, a pressão em um segmento da artéria pulmonar localizado 10 cm acima do coração é 7,4 mmHg mais baixa do que a pressão em um segmento localizado no nível do coração. Por outro lado, em um segmento da artéria pulmonar localizado 5 cm abaixo do coração, há um aumento de 3,7 mmHg da pressão arterial pulmonar. Esse efeito da gravidade sobre o fluxo sanguíneo afeta igualmente artérias e veias, e resulta em amplas variações das pressões arterial e venosa do ápice para a base dos pulmões. Essas variações influenciam tanto o fluxo quanto as relações ventilação/perfusão.

Além dos gradientes das pressões pulmonares arterial (P_a) e venosa (P_v), as diferenças na pressão alveolar pulmonar (P_A) também influenciam o fluxo sanguíneo nos pulmões. Classicamente, os pulmões são divididos em três zonas funcionais (Fig. 23.6). A zona 1 constitui o ápice pulmonar, onde a P_a é tão baixa que pode ser ultrapassada pela P_A . Os capilares colapsam devido à maior P_A externa, e o fluxo sanguíneo cessa. Em condições normais, essa zona não existe; entretanto, esse estado poderia ser alcançado durante a ventilação mecânica com pressão positiva ou se a P_a diminuir suficientemente (como pode ocorrer com uma acentuada redução do volume sanguíneo). Na zona 2, ou no terço superior dos pulmões, a P_a é maior do que a P_A , que, por sua vez, é maior do que a P_v . Como a P_A é maior do que a P_v , a P_A externa mais elevada provoca o colapso parcial dos capilares, causando um efeito de “represamento”. Esse fenômeno geralmente é conhecido como efeito cascata. Na zona 3, a P_a é maior do que a P_v , que é maior do que a P_A , e o sangue flui nessa região de acordo com os gradientes de pressão. Portanto, o fluxo sanguíneo pulmonar é maior na base dos pulmões porque a pressão transmural mais elevada distende os vasos e diminui a resistência.

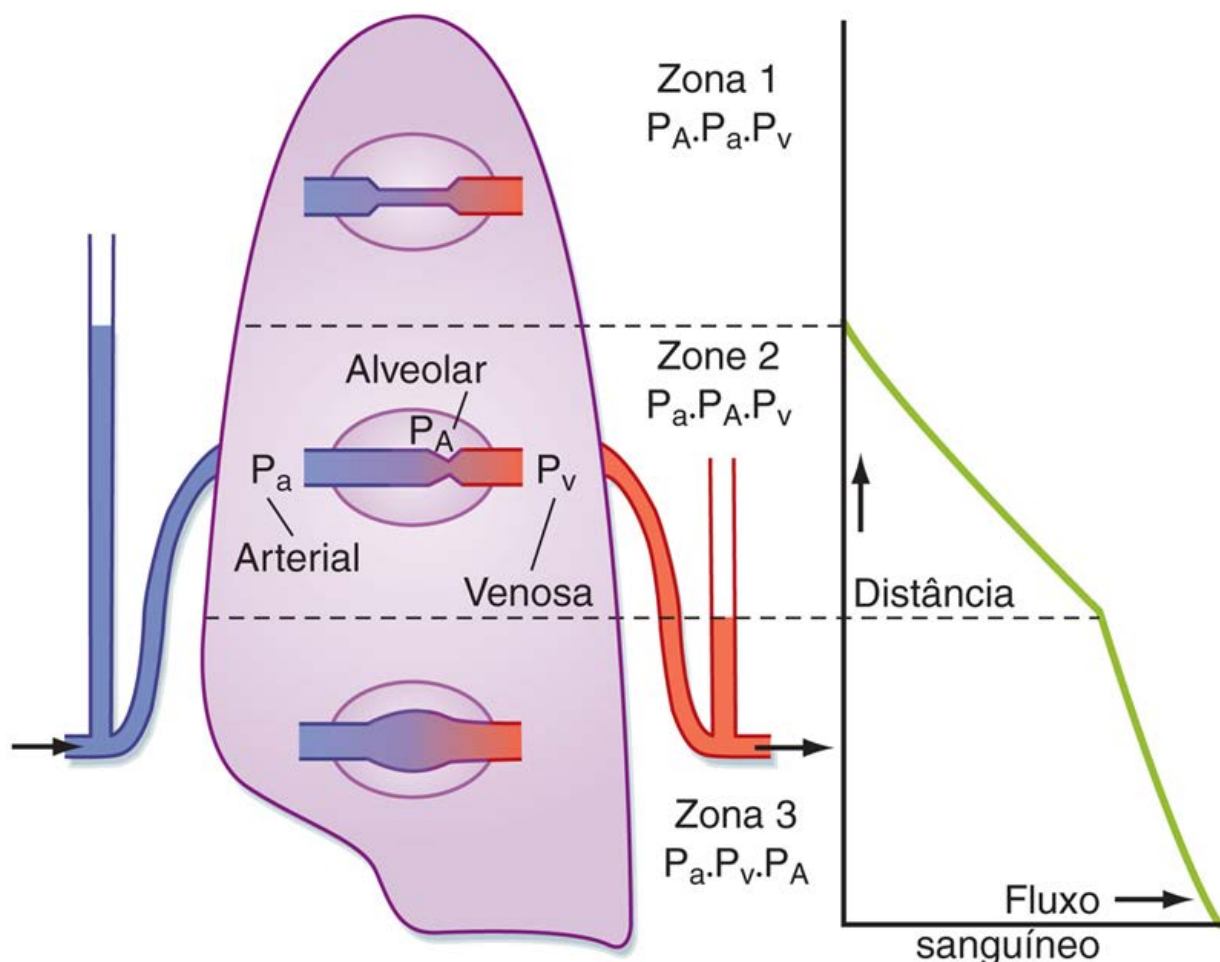


FIG. 23.6 Modelo Explicativo da Distribuição Irregular do Fluxo Sanguíneo nos Pulmões de acordo com as Pressões que Afetam os Capilares. P_A , pressão alveolar pulmonar; P_a , pressão arterial pulmonar; P_v , pressão venosa pulmonar. (Extraído de West JB, et al. J Appl Physiol. 1964;19:713.)

Regulação Ativa do Fluxo Sanguíneo

O fluxo sanguíneo nos pulmões é regulado basicamente pelos mecanismos passivos anteriormente descritos. No entanto, existem vários mecanismos ativos que regulam o fluxo sanguíneo. Embora a musculatura lisa em torno dos vasos pulmonares seja muito mais fina do que aquela em torno dos vasos sistêmicos, ela é suficiente para afetar o calibre dos vasos e, por conseguinte, a PVR. Os níveis de oxigênio geram um significativo efeito sobre o fluxo sanguíneo. A vasoconstrição hipóxica ocorre nas arteríolas em resposta à PAO_2 reduzida. A resposta é local e o resultado é o deslocamento do fluxo sanguíneo das áreas hipóxicas para as áreas bem perfundidas em uma tentativa de intensificar a troca gasosa. A hipóxia local isolada não altera a PVR; cerca de 20% dos vasos devem apresentar-se hipóxicos antes que se possa verificar uma alteração da PVR. Os baixos níveis de O_2 inspirado em consequência de grandes altitudes produzem um maior efeito sobre a PVR porque todos os vasos são afetados. Altos níveis de O_2 inspirado podem dilatar os vasos pulmonares e reduzir a PVR. Outros fatores e alguns hormônios (Quadro 23.1) também podem influenciar o calibre dos vasos, mas os seus efeitos normalmente são locais, breves e importantes somente em condições patológicas. Os capilares pulmonares são desprovidos de músculos lisos e, portanto, não são afetados por esses mecanismos. Em algumas pessoas,

em consequência de hipoxia crônica ou doença vascular do colágeno, ou mesmo sem nenhuma razão aparente, a resistência vascular das artérias pulmonares e, subsequentemente, a pressão arterial pulmonar elevam-se (hipertensão arterial pulmonar).

Quadro 23.1 Fatores e Hormônios Reguladores do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Vasoconstritores Pulmonares

PAO₂ baixa
Tromboxano A₂
Catecolaminas α -adrenérgicas
Angiotensina
Leucotrienos
Neuropeptídeos
Serotonina
Endotelina
Histamina
Prostaglandinas
CO₂ elevado

Vasodilatadores Pulmonares

PAO₂ elevada
Prostaciclina
Óxido nítrico
Acetilcolina
Bradicinina
Dopamina
Catecolaminas β -adrenérgicas

Relações Ventilação/Perfusão

Tanto a ventilação ($\dot{V}$) quanto a perfusão pulmonar ($\dot{Q}$) são componentes essenciais da troca gasosa normal, mas uma relação normal entre os dois componentes não é suficiente para garantir uma troca gasosa normal. A relação ventilação/perfusão (também conhecida como relação $\dot{V}/\dot{Q}$) é definida como a relação entre a ventilação e o fluxo sanguíneo. Essa relação pode ser definida para um único alvéolo, para um grupo de alvéolos ou para todo o pulmão. No nível de um único alvéolo, a relação é definida como a ventilação alveolar por minuto ($\dot{V}_A$) dividida pelo fluxo capilar ($\dot{Q}_c$). No nível do pulmão, a relação é definida como a ventilação alveolar total dividida pelo débito cardíaco. Nos pulmões normais, a ventilação alveolar é de aproximadamente 4 L/min, enquanto o fluxo sanguíneo é de cerca de 5 L/min.



Ao nível celular

A endotelina-1 é um peptídeo produzido pelo endotélio vascular. A endotelina regula o tônus das artérias pulmonares, e a maior expressão da endotelina-1 foi encontrada em pessoas com hipertensão arterial. Além disso, a endotelina-1 diminui a expressão da óxido nítrico sintase endotelial, o que, por sua vez, reduz os níveis de óxido nítrico, um vasodilatador endotelial. Já foram produzidos antagonistas da endotelina-1 (p. ex., bosentano, sitaxentano), que são medicamentos importantes no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Portanto, em um pulmão normal, a relação global ventilação/perfusão é de aproximadamente 0,8, mas a faixa de relações $\dot{V}/\dot{Q}$ varia amplamente nas diferentes unidades pulmonares. Quando a ventilação excede a perfusão, a relação ventilação/perfusão é maior que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$); e, quando a perfusão excede a ventilação, a relação ventilação/perfusão é menor que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). A inequivalência entre o fluxo sanguíneo pulmonar e a ventilação resulta no comprometimento

da transferência de O_2 e CO_2 . Nas pessoas com doença cardiopulmonar, a inequivalência entre o fluxo sanguíneo pulmonar e a ventilação alveolar é a causa mais frequente de hipoxemia arterial sistêmica (PaO_2 reduzida). Em geral, relações $\dot{V}/\dot{Q}$ maiores que 1 não estão associadas à hipoxemia.

Uma relação normal ventilação/perfusão não significa que a ventilação e a perfusão dessa unidade pulmonar estejam normais; significa simplesmente que a relação entre a ventilação e a perfusão é normal. Por exemplo, na presença de pneumonia lobar, a ventilação do lobo afetado é reduzida. Se a perfusão dessa área permanecesse inalterada, a perfusão poderia exceder a ventilação; ou seja, a relação ventilação/perfusão seria menor que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). Entretanto, a redução da ventilação dessa área produz vasoconstrição hipóxica no leito arterial pulmonar que alimenta esse lobo, resultando em uma redução da perfusão da área afetada e em uma relação ventilação/perfusão mais “normal”. Todavia, nem a ventilação nem a perfusão dessa área são normais (ambas são reduzidas), mas a relação entre as duas poderia aproximar-se da faixa normal.

Diferenças Regionais nas Relações Ventilação/Perfusão

A relação ventilação/perfusão varia nas diferentes áreas dos pulmões. Em uma pessoa na posição ereta, embora tanto a ventilação quanto a perfusão aumentem do ápice para a base dos pulmões, o aumento da ventilação é menor do que o aumento do fluxo sanguíneo. Consequentemente, a relação normal $\dot{V}/\dot{Q}$ no ápice dos pulmões é muito maior que 1 (a ventilação excede a perfusão), enquanto a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ na base dos pulmões é muito menor que 1 (a perfusão excede a ventilação). A relação entre a ventilação e a perfusão do ápice para a base dos pulmões está descrita na [Figura 23.7](#).

Relações Ventilação/Perfusão

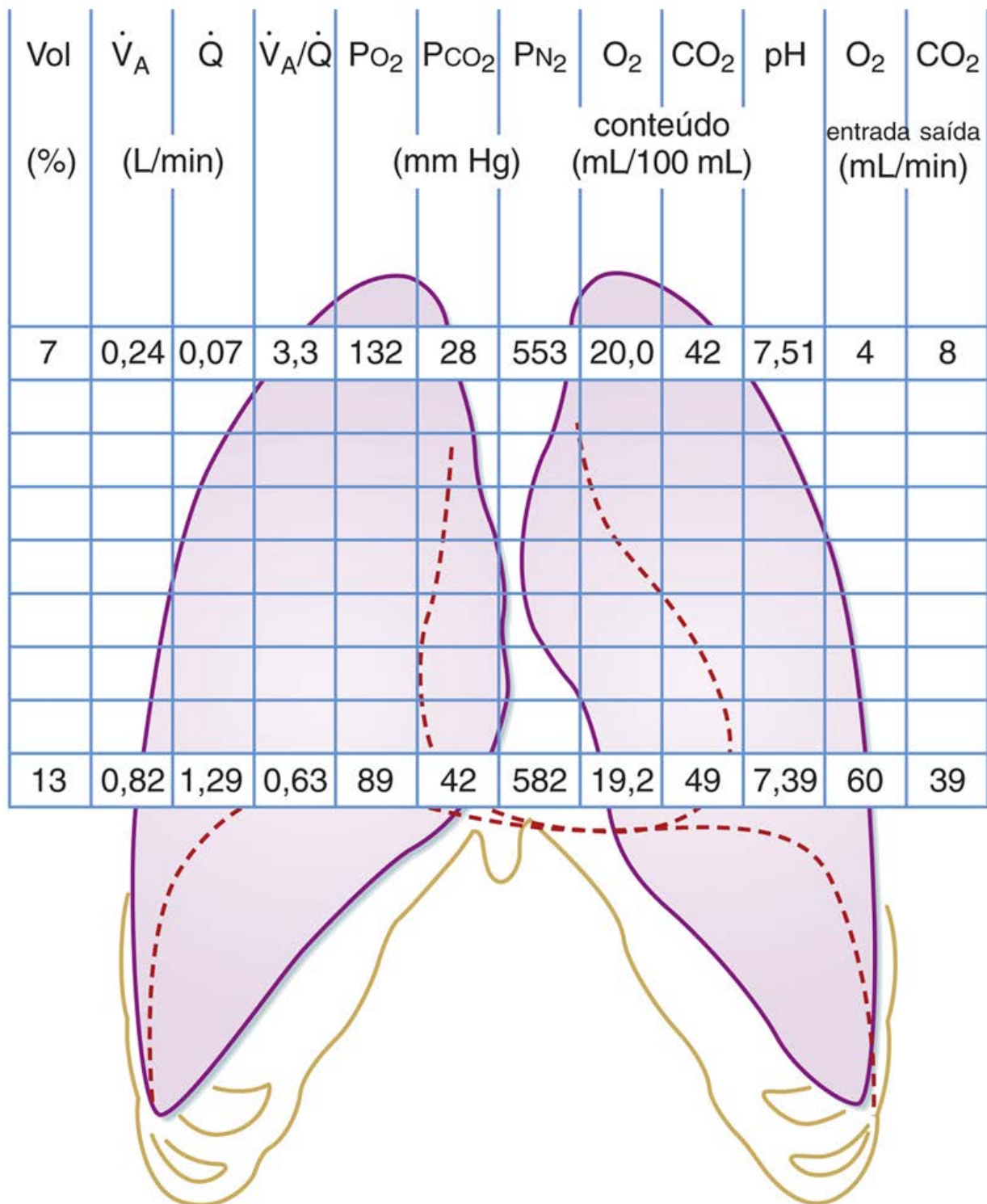


FIG. 23.7 Relações Ventilação/Perfusão em um Pulmão Normal na Posição Vertical. Para fins de clareza, somente os valores apicais e basais estão ilustrados. Em cada coluna, o número na parte de cima representa os valores do ápice pulmonar e o número de baixo representa os valores da base. PCO_2 , pressão parcial de dióxido de carbono; PN_2 , pressão parcial de nitrogênio; PO_2 pressão parcial de oxigênio; $\dot{Q}$, perfusão por minuto; $\dot{V}_A$, ventilação alveolar por minuto.

Diferença Alveoloarterial de Oxigênio

A $PACO_2$ e a $PaCO_2$ são iguais por causa das propriedades de solubilidade do CO_2 (veja o [Cap. 24](#)). O mesmo não vale para os O_2 alveolar e arterial. Mesmo nas pessoas com pulmões normais, a PAO_2 é ligeiramente mais elevada do que a PaO_2 . A diferença entre a PAO_2 e a PaO_2 é denominada diferença alveoloarterial de oxigênio ($AaDO_2$). O aumento da $AaDO_2$ é uma característica da troca anormal de O_2 . Essa pequena diferença nas pessoas saudáveis não é causada por uma troca gasosa “imperfeita”, mas pelo pequeno número de veias que contornam os pulmões e esvaziam-se diretamente na circulação

arterial. Os vasos tebesianos do miocárdio ventricular esquerdo drenam diretamente para o ventrículo esquerdo (e não para o seio coronário no átrio direito), enquanto algumas veias brônquicas e mediastinais drenam para as veias pulmonares, resultando em uma mistura venosa e na redução da PaO_2 . (Esse é um exemplo de desvio anatômico; veja a seção “Desvios Anatômicos”). Aproximadamente 2% a 3% do débito cardíaco é desviado dessa maneira.

Para avaliar a eficácia clínica da troca gasosa nos pulmões, são aferidas a PaO_2 e a PaCO_2 . A PAO_2 é calculada a partir da equação do ar alveolar (Equação 23.13). A diferença entre a PAO_2 calculada e a PaO_2 aferida é a AaDO_2 . Nas pessoas com pulmões normais que estão respirando o ar ambiente, a AaDO_2 é inferior a 15 mmHg. O valor médio sobe aproximadamente 3 mmHg por década de vida após os 30 anos de idade. Desse modo, uma AaDO_2 inferior a 25 mmHg é considerada o limite máximo da faixa normal



Na clínica

Suponhamos que uma pessoa com pneumonia esteja recebendo um suplementar O_2 a 30% através de uma máscara de oxigênio. O pH dos gases do sangue arterial é 7,40, a PaCO_2 é 44 mmHg e a PaO_2 é 70 mmHg. Qual a AaDO_2 do paciente? (Supondo que o paciente esteja no nível do mar e o seu quociente respiratório seja 0,80). De acordo com a equação do ar alveolar (Equação 23.13),

$$\text{PAO}_2 = [\text{FiO}_2 \times (\text{P}_b - \text{PH}_2\text{O})] - \frac{\text{PACO}_2}{\text{R}}$$

$$\text{PAO}_2 = [0,3 \times (760 - 47)] - \frac{44}{0,8} = 159 \text{ mmHg}$$

Portanto,

$$\text{AaDO}_2 = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 = 159 - 70 = 89 \text{ mmHg}$$

Essa elevada AaDO_2 sugere que o paciente tem doença pulmonar (nesse caso, pneumonia).

A PaO_2 pode apresentar anormalidades com ou sem a elevação da AaDO_2 . Desse modo, a relação entre a PaO_2 e a AaDO_2 é útil para determinar a causa de uma PaO_2 anormal e para prever a resposta ao tratamento (particularmente à administração de O_2 suplementar). A Tabela 23.2 relaciona as causas de uma redução da PaO_2 (hipoxemia arterial) e os seus efeitos sobre a AaDO_2 . Cada uma dessas causas é abordada de forma mais detalhada nas seções que se seguem.

Tabela 23.2

Causas da Hipoxia Hipóxica

Causa	PaO_2	AaDO_2	Resposta da PaO_2 ao O_2 a 100%
Desvio anatômico	Reduzida	Elevada	Sem alterações significativas
Desvio fisiológico	Reduzida	Elevada	Reduzida
FiO_2 reduzida	Reduzida	Normal	Elevada
Baixa relação ventilação/perfusão	Reduzida	Elevada	Elevada
Anormalidade de difusão	Reduzida	Elevada	Elevada
Hipoventilação	Reduzida	Normal	Elevada

AaDO_2 , diferença alveoloarterial de oxigênio; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; PaO_2 , pressão parcial do oxigênio no sangue arterial.

Hipoxemia, Hipoxia e Hiper carbida do Sangue Arterial

A hipoxemia arterial é definida como uma PaO_2 inferior a 80 mmHg em um adulto que esteja respirando o ar ambiente no nível do mar. A hipoxia é definida como o O_2 insuficiente para desempenhar as funções metabólicas normais; a hipoxia geralmente ocorre quando a PaO_2 é inferior a 60 mmHg. Existem quatro categorias principais de hipoxia. A primeira, a hipoxia hipóxica, é a mais comum. As seis principais condições pulmonares associadas à hipoxia hipóxica – desvio anatômico, desvio fisiológico, FiO_2 reduzida, inequivalência $\dot{V}/\dot{Q}$, anormalidades de difusão e hipoventilação – encontram-se descritas nas seções que se seguem e na [Tabela 23.2](#). Uma segunda categoria é a hipoxia anêmica, causada por uma redução na quantidade de hemoglobina funcional em decorrência de uma quantidade demasiadamente pequena de hemoglobina, de existência de hemoglobina anormal ou de interferência na combinação química de oxigênio e hemoglobina (p. ex., intoxicação por monóxido de carbono; veja o quadro “Na Prática Clínica” a seguir). A terceira categoria é a hipoxia por hipoperfusão, decorrente de fluxo sanguíneo baixo (p. ex., débito cardíaco reduzido) e fornecimento reduzido de oxigênio para os tecidos. A hipoxia histotóxica, a quarta categoria de hipoxia, ocorre quando o maquinário celular que utiliza oxigênio para produzir energia é envenenado, como no envenenamento por cianeto. Nesse caso, as PO_2 arterial e venosa estão normais ou elevadas porque o oxigênio não está sendo utilizado.



Na clínica

O monóxido de carbono pode ser gerado a partir de um aquecedor ambiente com defeito, do escapamento de um automóvel ou de um prédio em chamas. As pessoas expostas ao monóxido de carbono sentem dor de cabeça, náusea e tontura; e, se a situação não for identificada, essas pessoas podem chegar ao óbito. Em geral, elas apresentam uma aparência vermelho-cereja e a saturação de oxigênio, aferida com um oxímetro, é alta (próxima de 100%). Mesmo em sangue arterial, a PAO_2 pode ser normal. Todavia, os tecidos são desprovidos de O_2 . Portanto, é imperativo que o médico reconheça um possível caso de intoxicação por monóxido de carbono e solicite a aferição da saturação de oxigênio com um oxímetro aferidor de monóxido de carbono. Se o paciente estiver intoxicado, haverá uma acentuada diferença entre a aferição da saturação de oxigênio pelo oxímetro e aquela feita com o oxímetro medidor de monóxido de carbono.

Anormalidades da Ventilação/Perfusão e Desvios

Desvios Anatômicos

Uma maneira útil de examinar a relação entre a ventilação e a perfusão é com o modelo unitário de dois pulmões (ou bipulmonar) ([Fig. 23.8](#)). Dois alvéolos são ventilados, cada um com sangue proveniente do coração. Quando a ventilação é uniforme, metade do gás inspirado vai para cada alvéolo; e, quando a perfusão é uniforme, metade do débito cardíaco vai para cada alvéolo. Nessa unidade normal, a relação ventilação/perfusão de cada um dos alvéolos é a mesma e igual a 1. Os alvéolos são perfundidos por sangue venoso misto desoxigenado e contêm uma PaCO_2 mais elevada. A PAO_2 é mais alta do que o O_2 venoso misto, o que gera um gradiente para o deslocamento do O_2 para o sangue. Em contrapartida, o CO_2 venoso misto é mais elevado do que a PACO_2 , o que gera um gradiente para o deslocamento do CO_2 para os alvéolos. Note que, nesse modelo ideal, os valores do O_2 alveoloarterial não diferem.

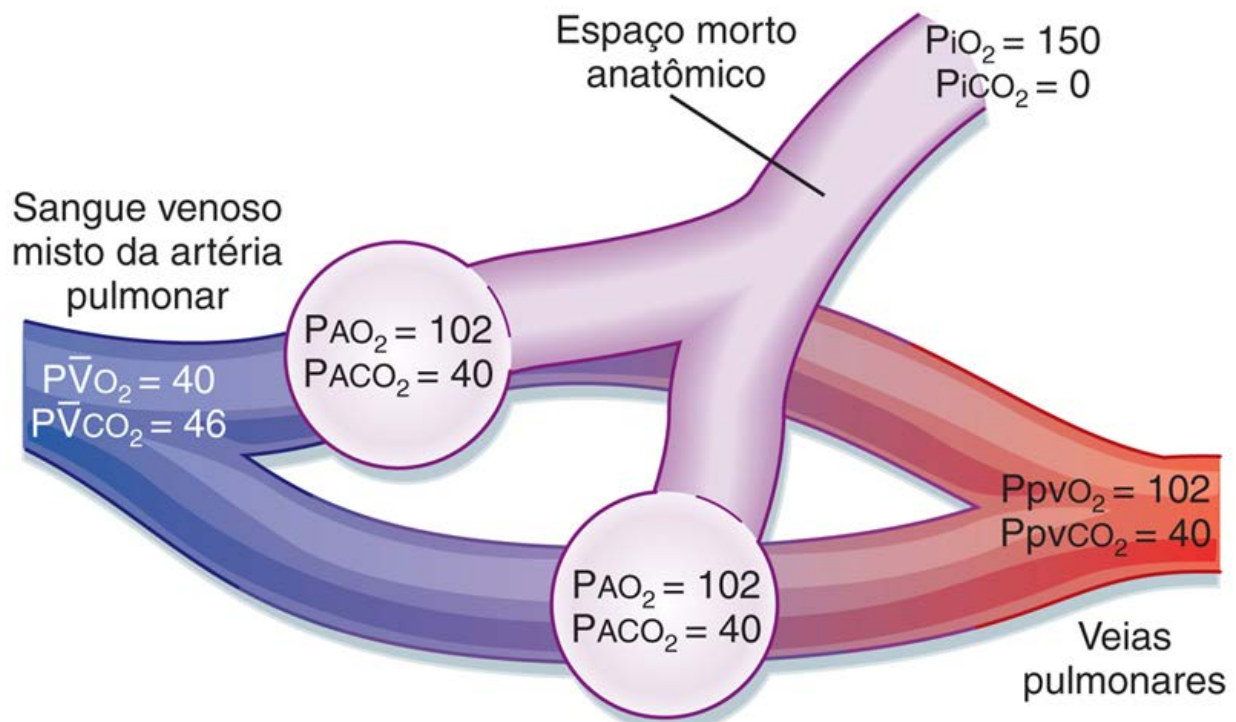


FIG. 23.8 Modelo Simplificado de Duas Unidades Pulmonares Paralelas Normais. Ambas as unidades recebem iguais volumes de fluxo de ar e sangue adequados ao seu tamanho. As pressões parciais do sangue e dos gases alveolares apresentam valores normais em uma pessoa em posição de repouso no nível do mar. $PACO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono alveolar; PAO_2 , pressão parcial do oxigênio alveolar; $PiCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono inspirado; PiO_2 , pressão parcial do oxigênio inspirado; P_{pvCO_2} , pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso portal; P_{pvO_2} , pressão parcial do oxigênio no sangue venoso portal; $P\bar{V}CO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso misto; $P\bar{V}O_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso misto.

Ocorre um desvio anatômico quando o sangue venoso misto contorna a unidade de troca gasosa e vai diretamente para a circulação arterial (Fig. 23.9). A ventilação alveolar, a distribuição dos gases alveolares e a composição dos gases são normais, mas a distribuição do débito cardíaco é alterada. Parte do débito cardíaco atravessa o leito capilar pulmonar que supre as unidades de troca gasosa, mas o restante contorna as unidades de troca gasosa e vai diretamente para a circulação arterial. Desse modo, o sangue que contorna a unidade de troca gasosa é desviado; e, como o sangue é desoxigenado, esse tipo de desvio é denominado desvio da direita para a esquerda. A maioria dos desvios anatômicos se desenvolve no interior do coração e quando o sangue desoxigenado proveniente do átrio ou do ventrículo direitos cruza o septo e se mistura com o sangue proveniente do átrio ou do ventrículo esquerdos. O efeito desse desvio da direita para a esquerda é a mistura do sangue desoxigenado com o sangue oxigenado, resultando em graus variáveis de hipoxemia arterial.

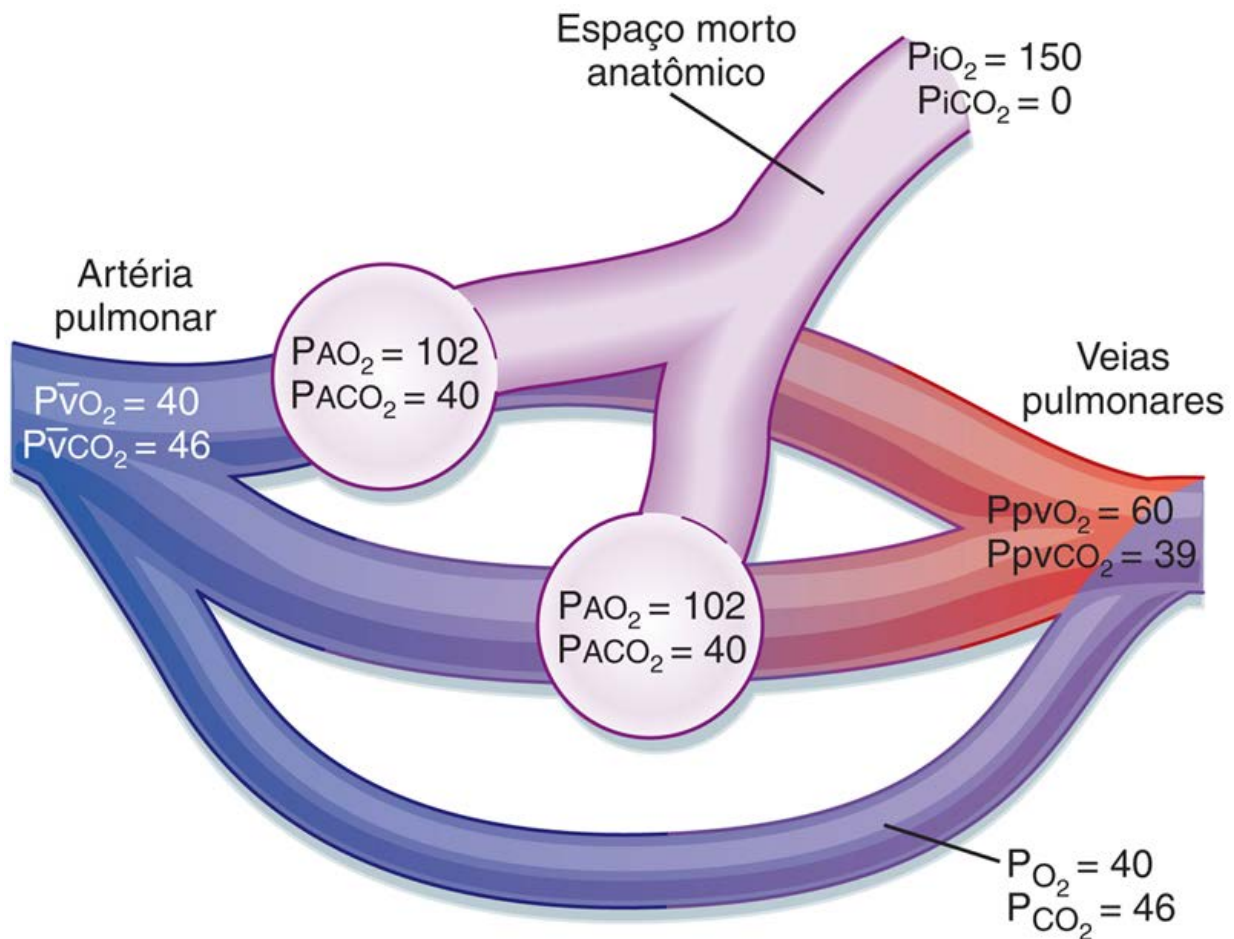


FIG. 23.9 Desvio da Direita para a Esquerda. A ventilação alveolar é normal, mas uma parte do débito cardíaco contorna o pulmão e se mistura ao sangue oxigenado. A PaO_2 varia de acordo com o tamanho do desvio. $PACO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono alveolar; PAO_2 , pressão parcial do oxigênio alveolar; $PiCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono inspirado; PiO_2 , pressão parcial do oxigênio inspirado; $PpvCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso portal; $PpvO_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso portal; $P\bar{V}CO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso misto; $P\bar{V}O_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso misto.

Uma característica importante de um desvio anatômico é que, se a pessoa afetada receber O_2 a 100% para inspirar, a resposta é gravemente neutralizada. O sangue que contorna as unidades de troca gasosa nunca é exposto ao O_2 enriquecido e, por essa razão, continua desoxigenado. A PO_2 do sangue que não está sendo desviado aumenta e se mistura com o sangue desoxigenado. Desse modo, o grau de hipoxemia persistente em resposta ao conteúdo de O_2 a 100% varia de acordo com o volume do sangue desviado. Normalmente, a hemoglobina presente no sangue que perfunde os alvéolos ventilados apresenta-se quase totalmente saturada. Consequentemente, a maior parte do O_2 acrescentado apresenta-se em forma de O_2 dissolvido (veja o [Cap. 24](#)).

A $PaCO_2$ em um desvio anatômico normalmente não é elevada, embora o sangue desviado contenha um nível elevado de CO_2 . A razão para isso é que os quimiorreceptores centrais (veja o [Cap. 25](#)) respondem a qualquer elevação do CO_2 com o aumento da ventilação e a redução da $PaCO_2$ à faixa normal. Se a hipoxemia for grave, o aumento do drive respiratório decorrente da hipoxemia aumenta a ventilação, podendo reduzir a $PaCO_2$ a um nível abaixo da faixa normal.

Desvios Fisiológicos

Um desvio fisiológico (também conhecido como mistura venosa) pode se desenvolver quando a ventilação das unidades pulmonares é inexistente na presença de uma perfusão contínua ([Fig. 23.10](#)). Nesse caso, no modelo unitário de dois pulmões (ou bipulmonar), toda a ventilação vai para a outra unidade pulmonar, enquanto a perfusão é igualmente

distribuída entre ambas as unidades. Na unidade pulmonar sem ventilação, mas com perfusão, a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é igual a 0. O sangue que perfunde essa unidade mistura-se ao sangue venoso; como não há ventilação, não há troca de gases na unidade e o sangue que sai dessa unidade continua semelhante ao sangue venoso misto. O efeito de um desvio fisiológico sobre a oxigenação é semelhante ao efeito de um desvio anatômico; ou seja, o sangue desoxigenado contorna uma unidade de troca gasosa e se mistura ao sangue arterial. Do ponto de vista clínico, a atelectasia (que é obstrução da ventilação de uma unidade de troca gasosa com subsequente perda de volume) é um exemplo da situação em que a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ na

região pulmonar é igual a 0. As causas da atelectasia são presença de tampões mucosos, edema das vias aéreas, corpos estranhos e tumores nas vias aéreas.

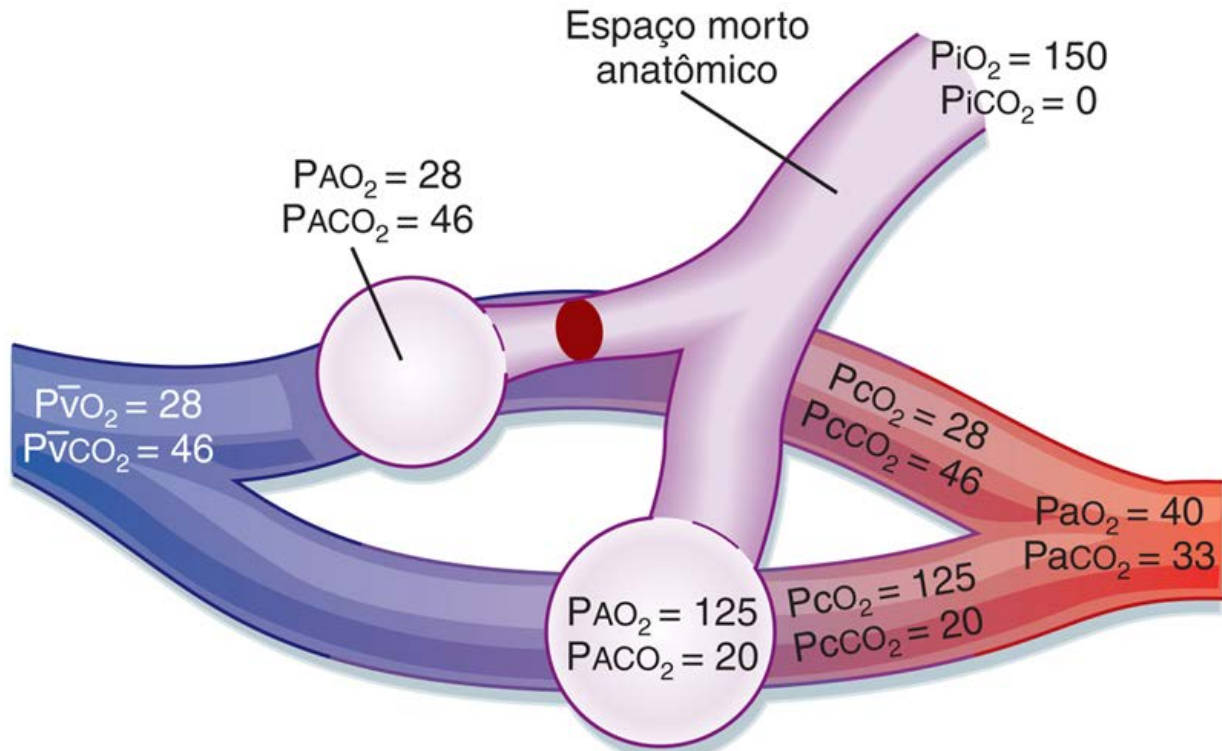


FIG. 23.10 Esquema de um Desvio Fisiológico (Mistura Venosa). Observe a acentuada redução da PAO_2 em relação à PCO_2 . Nesse exemplo, a diferença alveoloarterial de oxigênio ($AaDO_2$) é de 85 mmHg. $PACO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono alveolar; PAO_2 , pressão parcial do oxigênio alveolar; $PiCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono inspirado; PiO_2 , pressão parcial do oxigênio inspirado; $PpvCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso portal; $PpvO_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso portal; $P\bar{V}CO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso misto; $P\bar{V}O_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso misto.

Baixa Ventilação/Perfusão

A falta de equivalência entre a ventilação e a perfusão é a causa mais frequente de hipoxemia arterial em pessoas com distúrbios respiratórios. No exemplo mais comum, a composição do sangue venoso misto, o fluxo sanguíneo total (débito cardíaco) e a distribuição do fluxo sanguíneo são normais. Entretanto, quando a ventilação alveolar se distribui de maneira irregular entre as duas unidades de troca gasosa (Fig. 23.11) e o fluxo sanguíneo se distribui de maneira uniforme, a

unidade com ventilação reduzida apresenta uma relação $\dot{V}/\dot{Q}$ menor que 1, enquanto na unidade com maior ventilação a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é maior que 1. Essa situação provoca variações na composição dos gases alveolares e dos capilares terminais. Tanto o conteúdo arterial de O₂ quanto de CO₂ são anormais no sangue proveniente da unidade com ventilação reduzida ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). A unidade com maior ventilação ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$) possui um conteúdo reduzido de CO₂ e um conteúdo elevado de O₂ porque está sendo superventilado. As PaO_2 e $PaCO_2$ efetivas variam de acordo com a contribuição relativa de cada uma dessas unidades para o sangue arterial. O gradiente de O₂ alveoloarterial ($AaDO_2$) é elevado porque a superventilação relativa de uma unidade não compensa totalmente (seja pela adição de O₂ extra ou pela remoção do excesso de CO₂) a subventilação da outra unidade. A falha na compensação é maior para o O₂ do que para o CO₂, conforme indicado pela planura da parte superior da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, contrastando com a inclinação da curva de dissociação do CO₂ (veja o Cap. 24). Em outras palavras, o aumento da ventilação eleva a PAO_2 , mas acrescenta pouco conteúdo extra de O₂ ao sangue, visto que a hemoglobina está próxima de 100% da saturação nas áreas superventiladas. Este não é o caso do CO₂, para o qual a inclinação mais íngreme da curva do CO₂ indica a remoção de mais CO₂ quando a ventilação aumenta. Portanto, como o CO₂ se movimenta por difusão, e desde que se mantenha um gradiente de CO₂, ocorre a sua difusão.

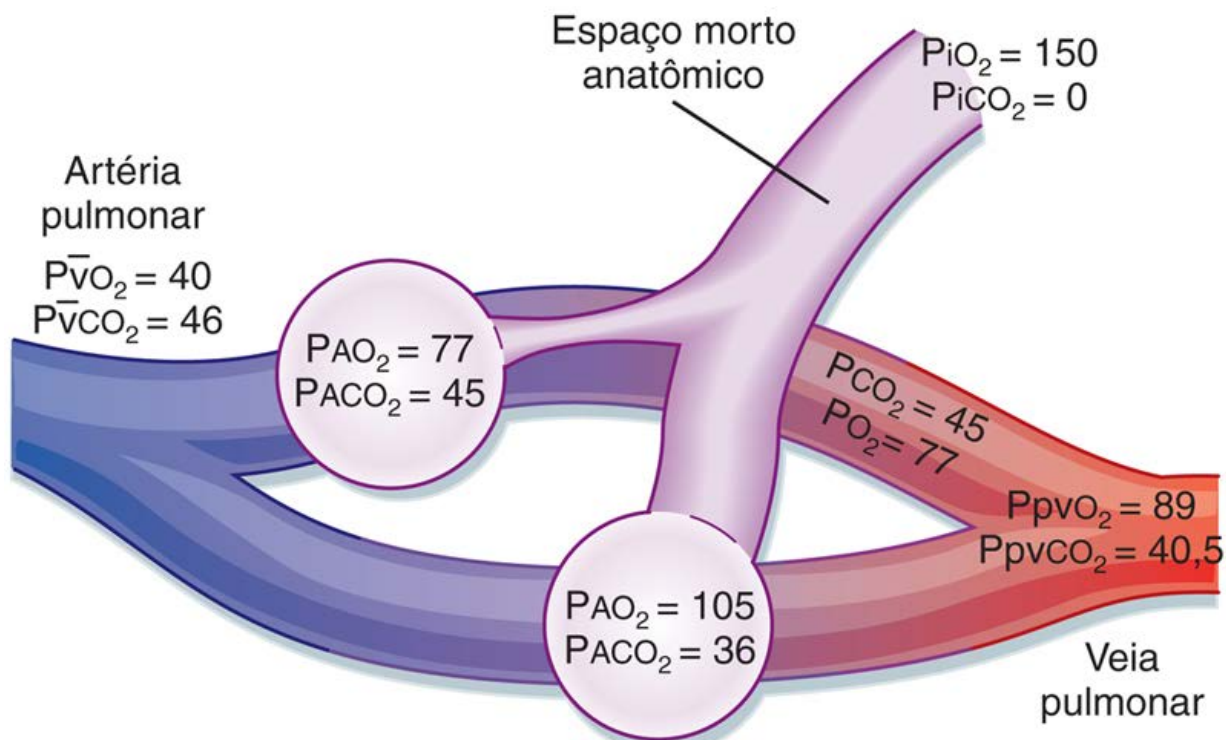


FIG. 23.11 Efeitos da Inequivalência Ventilação/Perfusão sobre a Troca Gasosa. A redução da ventilação de uma unidade pulmonar pode ser atribuída à presença de obstrução por muco, edema das vias aéreas, broncoespasmo, corpo estranho ou tumor. $PACO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono alveolar; PAO_2 , pressão parcial do oxigênio alveolar; $PiCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono inspirado; PiO_2 , pressão parcial do oxigênio inspirado; $PpvCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso portal; $PpvO_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso portal; $P\bar{V}CO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono no sangue venoso misto; $P\bar{V}O_2$, pressão parcial do oxigênio no sangue venoso misto.

Hipoventilação Alveolar

A PAO_2 é determinada por um equilíbrio entre a taxa de captação e a taxa de reposição de O_2 pela ventilação. A captação de oxigênio depende do fluxo sanguíneo pelos pulmões e das demandas metabólicas dos tecidos. Se a ventilação diminuir, a PAO_2 diminui e, subsequentemente, a PaO_2 cai. Além disso, a VA e a $PACO_2$ estão direta mas inversamente relacionadas. Quando a ventilação cessa, a $PACO_2$ duplica e, por conseguinte, a $PaCO_2$ também (Equação 23.16). A ventilação insuficiente para manter os níveis normais de CO_2 é denominada hipoventilação. A hipoventilação sempre diminui a PaO_2 e aumenta a $PaCO_2$.

Uma das características da hipoventilação é uma $AaDO_2$ normal. A hipoventilação reduz a PAO_2 , o que, por sua vez, resulta na redução da PaO_2 . Como a troca gasosa é normal, a $AaDO_2$ permanece normal. A hipoventilação acompanha as doenças associadas à fraqueza muscular e tem relação com os medicamentos que reduzem o impulso respiratório. Na presença de hipoventilação, no entanto, desenvolvem-se rapidamente áreas de atelectasia; a atelectasia cria regiões com relações $\dot{V}/Q$ iguais a 0; e quando isso ocorre, a $AaDO_2$ sobe.

Anormalidades de Difusão

As anormalidades de difusão do O_2 pela barreira alveolocapilar podem resultar em hipoxia arterial. O equilíbrio entre os conteúdos alveolar e capilar de O_2 e CO_2 estabelece-se rapidamente: em uma fração de tempo necessária para que os glóbulos vermelhos transitem pela rede capilar pulmonar. Portanto, nas pessoas normais, quase sempre ocorre o equilíbrio da difusão, mesmo durante o exercício, quando o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos pelos pulmões aumenta significativamente. Já foi observado em pessoas normais um aumento da $AaDO_2$ atribuído à difusão incompleta (desequilíbrio da difusão) somente durante o exercício realizado em grandes altitudes (≥ 3.000 metros). Mesmo nas pessoas com uma capacidade de difusão anormal, o desequilíbrio da difusão em repouso é incomum, mas pode ocorrer durante o exercício e em grandes altitudes. O bloqueio alveolocapilar, ou espessamento da barreira hematoaérea, é uma causa incomum de hipoxemia. Mesmo quando a parede alveolar se apresenta espessada, normalmente há tempo suficiente para a difusão gasosa, a menos que o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos seja maior.

Mecanismos da Hipercapnia

Dois importantes mecanismos são responsáveis pelo desenvolvimento da hipercapnia (PCO_2 elevada): a hipoventilação e a ventilação desperdiçada, ou aumentada, do espaço morto. Como vimos anteriormente, a ventilação alveolar e o conteúdo alveolar de CO_2 estão inversamente relacionados. Quando a ventilação cessa, a $PACO_2$ e a $PaCO_2$ duplicam. A hipoventilação sempre diminui a PaO_2 e aumenta a $PaCO_2$, resultando, desse modo, em uma hipoxemia que responde a uma fonte enriquecida de O_2 . A ventilação do espaço morto é desperdiçada, ou aumentada, quando o fluxo sanguíneo pulmonar é interrompido na presença de uma ventilação normal. Isso geralmente é causado por um êmbolo pulmonar que obstrui o fluxo sanguíneo. O êmbolo interrompe o fluxo de sangue para as áreas pulmonares com ventilação normal ($\dot{V}/\dot{Q} = \infty$). Nesse caso, a ventilação é desperdiçada porque ela não oxigena o sangue venoso misto. A ventilação das regiões perfundidas dos pulmões é menor que a ideal (i. e., há uma “hipoventilação” relativa dessas áreas que, em tal situação, recebem todo o fluxo sanguíneo pulmonar com ventilação “normal”). Se não ocorrer a compensação, a $PaCO_2$ aumenta e a PaO_2 diminui. No entanto, a compensação após um êmbolo pulmonar tem início quase imediato; ocorre uma broncoconstrição local e a distribuição da ventilação é transferida para as áreas perfundidas. Consequentemente, as variações do conteúdo arterial de CO_2 e O_2 são minimizadas.

Efeito do Conteúdo de Oxigênio a 100% sobre as Anormalidades dos Gases do Sangue Arterial

Uma das maneiras de se distinguir um desvio da direita para a esquerda de outras causas de hipoxemia é quando a pessoa respira O_2 a 100% durante aproximadamente 15 minutos por meio de uma máscara descartável. Quando a pessoa inspira O_2 a 100%, todo o N_2 contido nos alvéolos é substituído por O_2 . Portanto, a PAO_2 , de acordo com a equação do ar alveolar (Equação 23.13), é calculada da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} PAO_2 &= [1 \times (P_b - PH_2O)] - PaCO_2 / 0,8 \\ &= [1 \times (760 - 47)] - 40 / 0,8 \\ &= 663 \text{ mmHg} \end{aligned} \quad \text{Equação 23.20}$$

Em um pulmão normal, a PAO_2 aumenta rapidamente e gera o gradiente de transferência de O_2 para o sangue capilar. Essa condição está associada a um acentuado aumento da PaO_2 (Tabela 23.2). Da mesma forma, durante um período de 15 minutos de respiração de O_2 enriquecido, mesmo as áreas com uma relação $\dot{V}/\dot{Q}$ muito baixa desenvolvem uma alta pressão de O_2 alveolar à medida que o N_2 é substituído pelo O_2 . Na existência de uma perfusão normal para essas áreas, verifica-se um gradiente de troca gasosa e o sangue dos capilares terminais é altamente enriquecido com O_2 . Em contrapartida, na presença de um desvio da direita para a esquerda, a oxigenação não é corrigida porque o sangue venoso misto continua a fluir pelo desvio e se mistura ao sangue que perfunde as unidades normais. O sangue pouco oxigenado do desvio reduz o conteúdo arterial de O_2 e mantém a $AaDO_2$. Uma $AaDO_2$ elevada durante um estudo adequadamente conduzido com O_2 a 100% significa a presença de um desvio (anatômico ou fisiológico); a magnitude da $AaDO_2$ pode ser utilizada para quantificar a proporção do débito cardíaco desviada.

Diferenças Regionais

As diferenças regionais de ventilação e perfusão e a relação entre a ventilação e a perfusão foram abordadas anteriormente neste capítulo. Também foram descritos os efeitos das diversas anormalidades fisiológicas (p. ex., desvio, inequivalência $\dot{V}/\dot{Q}$ e hipoventilação) sobre os níveis arteriais de O_2 e CO_2 . Além disso, vale ressaltar que, como a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ varia nas diferentes regiões dos pulmões, o sangue dos capilares terminais proveniente dessas regiões contém diferentes níveis de O_2 e CO_2 . A Figura 23.7 mostra essas diferenças, que demonstram a complexidade dos pulmões. Primeiro, devemos recordar que o volume pulmonar no ápice é menor do que o na base. Conforme anteriormente descrito, a ventilação e a perfusão são menores no ápice do que na base, mas as diferenças de perfusão são maiores do que as diferenças de ventilação. Portanto, a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é alta no ápice e baixa na base. Essa diferença das relações ventilação/perfusão está associada a uma diferença do conteúdo alveolar de O_2 e CO_2 entre o ápice e a base. No ápice, a PAO_2 é mais elevada e a $PACO_2$ é mais baixa do que na base, o que resulta em diferenças no conteúdo desses gases nos capilares terminais. A PO_2 dos capilares terminais é mais baixa e, por consequência, o conteúdo de O_2 é menor no leito dos capilares terminais da base dos pulmões do que no do ápice. Além disso, nessas regiões, há uma significativa variação no pH do sangue dos

capilares terminais devido à variação do conteúdo de CO_2 . Durante o exercício, o fluxo sanguíneo para o ápice aumenta e torna-se mais uniforme nos pulmões; consequentemente, a diferença entre o conteúdo dos gases no ápice e na base dos pulmões diminui com o exercício.

Pontos-Chave

1. O volume de ar nas vias aéreas de condução é denominado espaço morto anatômico. A ventilação do espaço morto varia inversamente em relação ao volume corrente. O volume total de gases em cada respiração que não participam da troca gasosa é denominado espaço morto fisiológico, que inclui o espaço morto anatômico e o espaço morto resultante dos alvéolos ventilados mas não perfundidos.
2. A soma das pressões parciais de um gás é igual à pressão total. A pressão parcial de um gás ($P_{\text{gás}}$) é igual à fração do gás contida na mistura gasosa ($F_{\text{gás}}$) multiplicada pela pressão total (P_{total}). As vias aéreas de condução não participam da troca gasosa. Consequentemente, as pressões parciais do O_2 , do N_2 e do vapor de água no ar umidificado permanecem inalteradas nas vias aéreas até que os gases alcancem os alvéolos.
3. A pressão parcial do O_2 nos alvéolos é fornecida pela equação do ar alveolar (Equação 23.13). Essa equação é utilizada para calcular a AaDO_2 , uma medida útil do conteúdo arterial anormal de O_2 .
4. A relação entre a produção de CO_2 e a ventilação alveolar é definida pela equação do dióxido de carbono alveolar (Equação 23.14). Existe uma relação inversa entre a PACO_2 e a V_A independentemente da quantidade expirada de CO_2 . Nos pulmões normais, a PaCO_2 é rigorosamente regulada de modo a permanecer constante em torno de 40 mmHg.
5. Em razão dos efeitos da gravidade, existem diferenças regionais de ventilação e perfusão. A relação ventilação/perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) é definida como a relação entre a ventilação e o fluxo sanguíneo. Em um pulmão normal, a relação global ventilação/perfusão é de aproximadamente 0,8. Quando a ventilação excede a perfusão, a relação ventilação/perfusão é maior que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$); e, quando a perfusão excede a ventilação, a relação ventilação/perfusão é menor que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). A relação $\dot{V}/\dot{Q}$ no ápice do pulmão é alta (a ventilação é elevada em relação a um fluxo sanguíneo muito pequeno), enquanto na base do pulmão, a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é baixa. Nas pessoas com pulmões normais que estejam respirando ar ambiente, a AaDO_2 é inferior a 15 mmHg; o limite máximo da faixa normal é de 25 mmHg.
6. A circulação pulmonar é um sistema de baixa pressão e baixa resistência. O recrutamento de novos capilares e a dilatação das arteríolas sem elevação da pressão são características singulares dos pulmões e permitem ajustes durante o estresse, como no caso do exercício. A resistência vascular pulmonar é a variação pressórica da artéria pulmonar (P_{PA}) para o átrio esquerdo (P_{LA}) dividida pelo débito cardíaco (Q_T). Essa resistência é cerca de 10 vezes menor do que na circulação sistêmica.
7. Existem quatro categorias de hipoxia (hipoxia hipóxica, hipoxia anêmica, hipoxia por difusão e hipoxia histotóxica) e seis mecanismos de hipoxia hipóxica e hipoxemia: desvio anatômico, desvio fisiológico, FiO_2 reduzida, inequivalência $\dot{V}/\dot{Q}$, anormalidades de difusão e hipoventilação.
8. Existem dois mecanismos do desenvolvimento da hipercapnia: aumento da ventilação do espaço morto e hipoventilação.

Leituras Adicionais

Leff AR, Schumacker PT. Respiratory Physiology: Basics and Applications. Philadelphia: WB Saunders; 1993.

Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2016.

Mead J, Macklem PT, vol eds. American Physiological Society Handbook of Physiology: The Respiratory System. Vol. 3. Mechanics. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986.

Wasserman K, Beaver WL, Whipp BI. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. Circulation. 1990;81(1 suppl):1114–1130.

West JB. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. 5th ed. New York: Blackwell Scientific; 1991.

Transportes de Oxigênio e de Dióxido de Carbono

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Descreva os princípios básicos da difusão de gases e como eles afetam a absorção e a expiração de O_2 e CO_2 .
2. Compare os mecanismos dos transportes químicos de O_2 e de CO_2 no sangue.
3. Descreva os princípios básicos e a importância clínica das curvas de dissociação de O_2 e CO_2 .
4. Descreva a síntese química dos íons H^+ e a sua função na regulação do equilíbrio ácido-base.
5. Explique por que as difusões do O_2 e do CO_2 são consideradas limitadas pela perfusão e a do CO é considerada limitada pela difusão.
6. Compare os fatores que alteram a curva de dissociação da oxi-hemoglobina.
7. Explique a importância clínica das diferenças nas curvas de dissociação da oxi-hemoglobina e da carboxi-hemoglobina.
8. Compare a ponte de cloreto e o efeito de Haldane no transporte de CO_2 .

Os sistemas respiratório e circulatório funcionam juntos para transportar oxigênio (O_2) dos pulmões para os tecidos a fim de manter a atividade celular normal e para transportar dióxido de carbono (CO_2) dos tecidos para os pulmões para fins de expiração. O CO_2 , um produto do metabolismo celular ativo, é transportado dos tecidos para os pulmões através das veias sistêmicas e depois expirado (Fig. 24.1). Para aumentar a captação e o transporte desses gases entre os pulmões e os tecidos, desenvolveram-se mecanismos especializados (p. ex., ligação de O_2 com hemoglobina e transporte de CO_2 em forma de HCO_3^-) que permitem que a captação de O_2 e a expiração de CO_2 ocorram simultaneamente. Além disso, esses mecanismos especializados facilitam a captação de O_2 e a expiração de CO_2 . Para entender os mecanismos envolvidos no transporte desses gases, devem ser levadas em consideração as propriedades da difusão gasosa e os mecanismos de transporte e fornecimento.

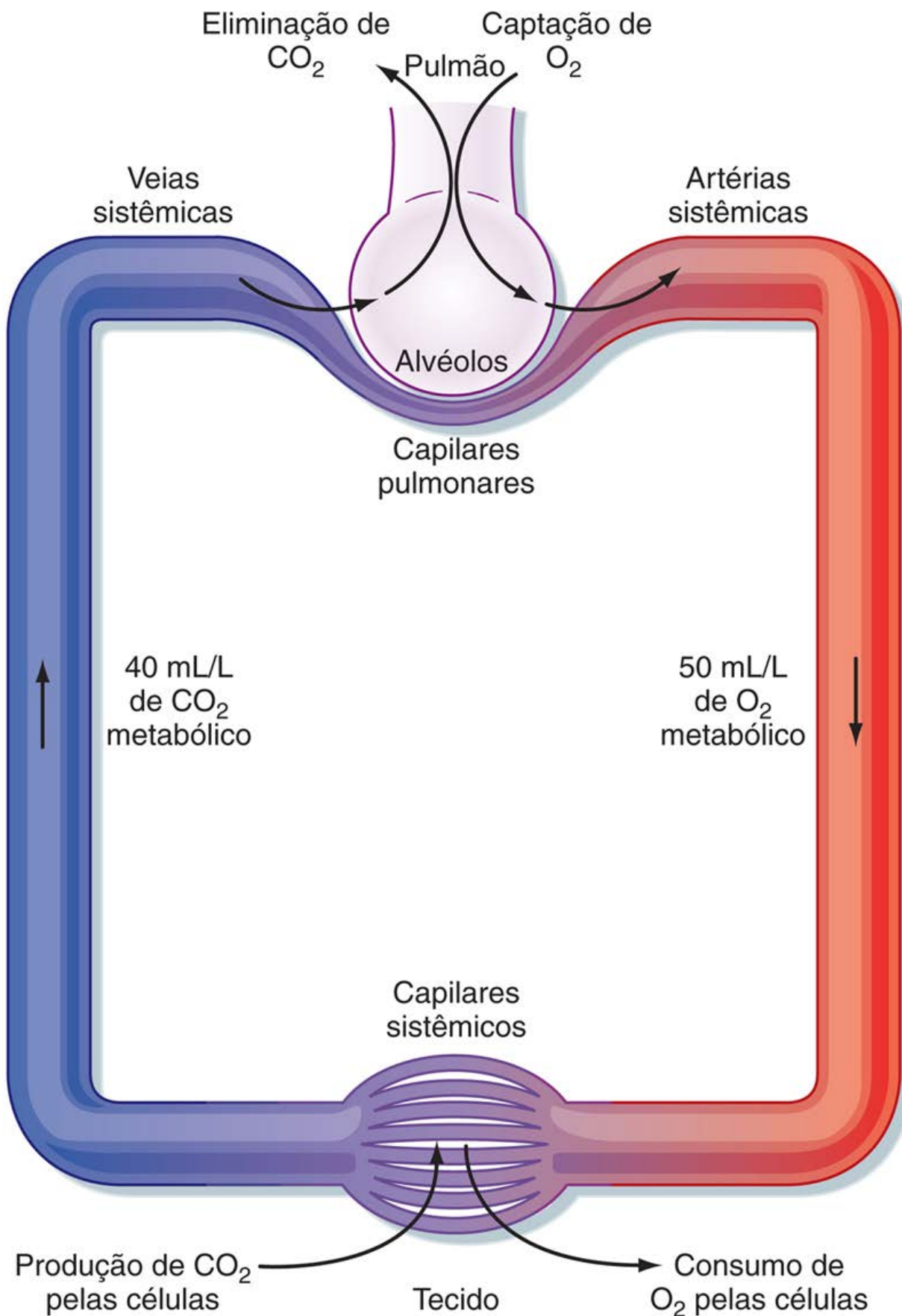


FIG. 24.1 Transportes de Oxigênio (O_2) e de Dióxido de Carbono (CO_2) nos Sangues Arterial e Venoso. O oxigênio do sangue arterial é transferido dos capilares arteriais para os tecidos. A figura mostra as taxas de fluxo de O_2 e de CO_2 para 1 L de sangue.

Difusão Gasosa

A circulação dos gases pelo sistema respiratório ocorre predominantemente por meio de difusão. Os sistemas respiratório e circulatório possuem várias características anatômicas e fisiológicas exclusivas para facilitar a difusão gasosa: (1) amplas

áreas de superfície para a troca gasosa (da membrana alveolar para a membrana capilar e da membrana capilar para a membrana tecidual) com curtas distâncias a percorrer, (2) diferenças substanciais de gradiente de pressão parcial, e (3) gases com vantajosas propriedades de difusão. O transporte e o fornecimento de O_2 dos pulmões para os tecidos, e vice-versa no caso do CO_2 , dependem das leis básicas da difusão gasosa.

Difusão de Gases das Regiões Pulmonares de Pressão Parcial mais Alta para as Regiões Pulmonares de Pressão Parcial mais Baixa

O processo de difusão gasosa é passivo e similar, quer a difusão ocorra em estado gasoso ou líquido. A taxa de difusão de um gás através de um líquido é descrita pela lei de Graham, segundo a qual a taxa é diretamente proporcional ao coeficiente de solubilidade do gás e inversamente proporcional à raiz quadrada de seu peso molecular. O cálculo das propriedades de difusão do O_2 e do CO_2 revela que o CO_2 difunde-se cerca de 20 vezes mais rápido do que o O_2 . As taxas de difusão do O_2 dos pulmões para o sangue e do sangue para os tecidos, e vice-versa para o CO_2 , são previstas pela lei de Fick da difusão gasosa (Fig. 24.2). A relação $AD:T$ representa a condutância de um gás dos alvéolos para o sangue. A capacidade de difusão do pulmão (D_L) é a sua condutância ($A \cdot D/T$) quando considerada para todo o pulmão; portanto, com a equação de Fick, pode-se calcular a D_L da seguinte maneira:

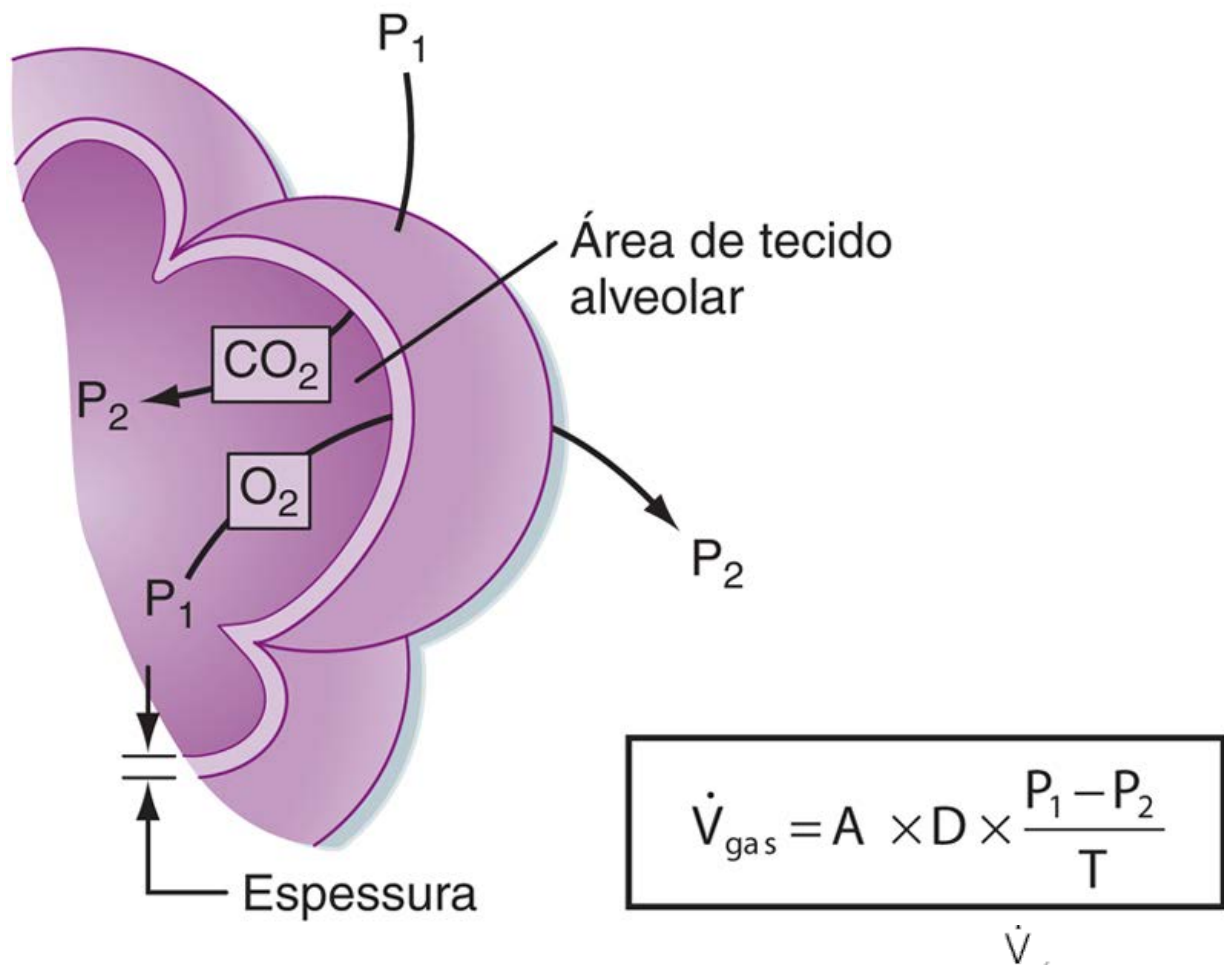


FIG. 24.2 De acordo com a lei de Fick, a difusão de um gás através de uma lâmina de tecido ($\dot{V}_{\text{gas}}$) está diretamente relacionada à área de superfície (A) do tecido, à constante da difusão (D) do gás específico e à diferença da pressão parcial ($P_1 - P_2$) do gás de cada lado do tecido, e inversamente relacionada à espessura tecidual (T).

$$\dot{V}_{\text{gás}} = A \cdot D \cdot \frac{(P_1 - P_2)}{T}$$

$$\dot{V} = D_L (P_1 - P_2)$$

$$D_L = \frac{\dot{V}}{(P_1 - P_2)}$$

Equação 24.1

onde $\dot{V}_{\text{gás}}$ = difusão gasosa.

A lei de Fick da difusão poderia ser utilizada para avaliar as propriedades de difusão de O₂ nos pulmões, a não ser pela pressão parcial de oxigênio nos capilares, que não tem como ser aferida. Pode-se vencer essa limitação utilizando-se monóxido de carbono (CO), em vez de O₂. Como o CO tem baixa solubilidade na membrana capilar, a taxa de equilíbrio de CO no capilar é baixa e a pressão parcial do CO no sangue capilar permanece próxima a 0. Por outro lado, a solubilidade do CO no sangue é alta. Portanto, a única limitação para a difusão do CO é a membrana alveolocapilar, e daí o CO ser um gás útil para o cálculo da D_L. A pressão parcial nos capilares (P₂ na [Equação 24.1](#)) é essencialmente igual a 0 para o CO e, por essa razão, a D_L pode ser aferida a partir da difusão do monóxido de carbono ($\dot{V}_{\text{CO}}$) e da pressão parcial média do CO nos alvéolos; ou seja,

$$\dot{V} = D_L (P_1 - P_2)$$

$$D_L \text{CO} = \frac{\dot{V}}{(P_1 - P_2)} = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{P_{\text{ACO}}}$$

Equação 24.2

onde D_LCO = capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono

A avaliação da D_LCO passou a ser uma aferição clássica da barreira de difusão da membrana alveolocapilar e é útil no diagnóstico diferencial de determinadas doenças pulmonares obstrutivas, como o enfisema.



Na clínica

Um paciente com fibrose pulmonar intersticial (uma doença pulmonar restritiva) inspira CO a 0,3% de uma única vez do volume residual para a capacidade pulmonar total, segura a respiração por 10 segundos e, em seguida, expira. Depois de descartar o gás expirado do espaço morto, é coletada uma amostra representativa do gás alveolar do final da expiração. A pressão alveolar média do CO é de 0,1 mmHg, e 0,25 mL se CO são absorvidos. A capacidade de difusão para o CO nesse paciente é

$$D_L = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{P_{\text{ACO}}}$$

$$= 0,25 \text{ mL} / 10 \text{ segundos} \times \frac{60 \text{ segundos} / \text{minuto}}{0,1 \text{ mmHg}}$$

$$= 15 \text{ mL} / \text{minuto} / \text{mmHg}$$

A faixa normal para a D_LCO é de 20 a 30 mL/minuto/mm Hg. Os pacientes com fibrose pulmonar intersticial apresentam uma resposta inflamatória inicial nos alvéolos com subsequente formação de cicatriz no espaço intersticial. A inflamação e a cicatriz substituem os alvéolos e diminuem a área de superfície para que a difusão gasosa ocorra, resultando na redução da D_LCO. Essa é uma clássica característica de determinados tipos de doença pulmonar restritiva.

A Troca de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Pulmão é Limitada pela Perfusão

Os diferentes gases têm fatores de solubilidade diferentes. Os gases insolúveis no sangue (gases anestésicos, como o óxido nitroso e o éter) não se combinam quimicamente com as proteínas do sangue e se equilibram rapidamente entre o gás

alveolar e o sangue. O equilíbrio ocorre em menos tempo do que o 0,75 segundo pelo qual os glóbulos vermelhos passam pelo leito capilar (tempo de trânsito capilar). A difusão dos gases insolúveis entre o gás alveolar e o sangue é considerada limitada pela perfusão porque a pressão parcial do gás contido no sangue que sai dos capilares alcança o equilíbrio com o gás alveolar e é limitada somente pela quantidade de sangue que perfunde os alvéolos. Por outro lado, o gás limitado pela difusão, como o CO, apresenta baixa solubilidade na membrana alveolocapilar, mas alta solubilidade no sangue devido à sua alta afinidade com a hemoglobina (Hgb). Essas características impedem o equilíbrio do CO entre o gás alveolar e o sangue durante o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos.

A alta afinidade do CO com a Hgb permite a absorção de grandes quantidades de CO pelo sangue com pouco ou nenhum aumento considerável de sua pressão parcial. Os gases quimicamente ligados à Hgb não exercem pressão parcial no sangue. Assim como o CO, tanto o CO₂ quanto o O₂ têm solubilidade relativamente baixa na membrana alveolocapilar, mas alta solubilidade no sangue em função de sua capacidade de ligação à Hgb. Entretanto, a taxa de equilíbrio desses gases é suficientemente rápida para que ocorra o equilíbrio total durante o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos no interior dos capilares. O equilíbrio do O₂ e do CO₂ normalmente ocorre em 0,25 segundo. Consequentemente, a transferência de O₂ e CO₂ é limitada pela perfusão. A pressão parcial de um gás limitada pela difusão (p. ex., do CO) não alcança o equilíbrio com a pressão alveolar durante o tempo que passa nos capilares (Fig. 24.3). Embora com uma taxa de difusão no sangue maior do que o O₂, o CO₂ tem uma relação de solubilidade membrana-sangue mais baixa e, consequentemente, leva aproximadamente o mesmo tempo para alcançar o equilíbrio no sangue.

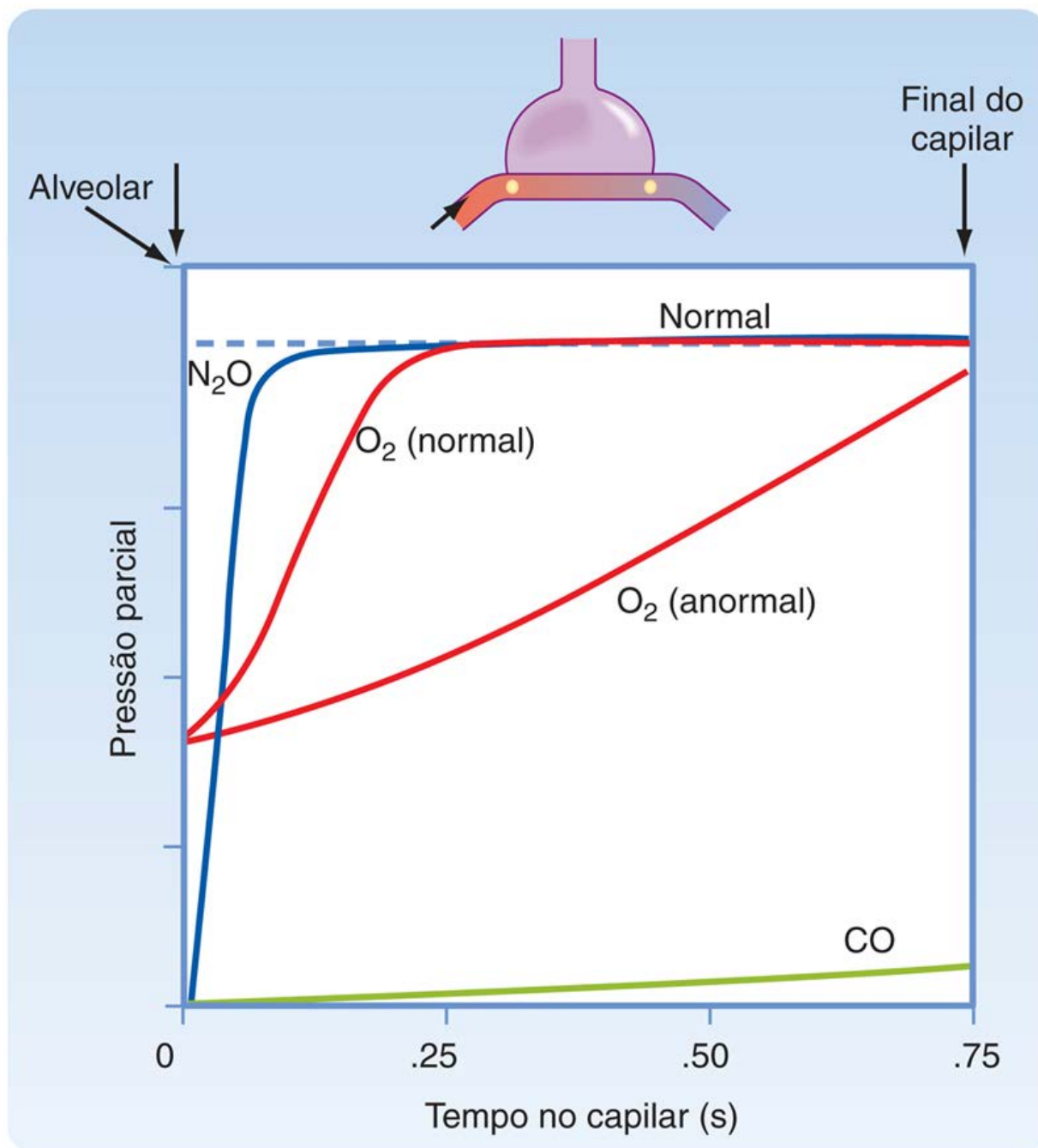


FIG. 24.3 Relação entre a Captação de Óxido Nitroso (N_2O), Monóxido de Carbono (CO) e O_2 no Sangue, a Pressão Parcial desses Gases e o Tempo de Trânsito do Glóbulo Vermelho no Capilar Sanguíneo. A pressão parcial dos gases limitados pela perfusão (N_2O e O_2) é equilibrada com a pressão alveolar antes da saída desses gases do capilar. Em contrapartida, a pressão parcial do CO , um gás limitado pela difusão, não atinge o equilíbrio com a pressão alveolar. Em raras condições, a captação do O_2 pode ser limitada pela difusão.

A limitação da difusão do O_2 e do CO_2 ocorreria se os glóbulos vermelhos passassem menos de 0,25 segundo no leito capilar. Isso é o que ocasionalmente ocorre com os atletas muito bem condicionados durante o exercício vigoroso e com pessoas saudáveis que se exercitam em grandes altitudes.

Transporte de Oxigênio

O transporte do oxigênio no sangue ocorre de duas formas: O_2 dissolvido e O_2 ligado à Hgb. A forma dissolvida é aferida clinicamente em uma amostra dos gases do sangue arterial como a pressão parcial do oxigênio arterial (PaO_2). Somente um pequeno percentual do O_2 contido no sangue apresenta-se na forma dissolvida e a sua contribuição para o transporte do O_2 em condições normais é quase desprezível. Entretanto, o O_2 dissolvido pode tornar-se um fator significativo em condições de hipoxemia grave. A ligação do O_2 à Hgb para formar a oxi-hemoglobina nos glóbulos vermelhos é o mecanismo primário de transporte de O_2 . A Hgb não ligada ao O_2 é conhecida como deoxi-hemoglobina ou Hgb reduzida. A capacidade do sangue de transportar O_2 é aumentada 65 vezes pela sua capacidade de ligação à Hgb.

Hemoglobina

A Hgb é a principal molécula transportadora de O_2 . A molécula de Hgb é uma proteína com dois componentes importantes: quatro grupos heme não proteicos, cada um contendo ferro na forma reduzida (Fe^{++}), que é o sítio de ligação do O_2 , e uma parte globínica, que consiste em quatro cadeias polipeptídicas. Adultos normais têm duas cadeias α -globina e duas cadeias β -globina (HgbA), enquanto crianças com menos de 6 meses têm predominantemente Hgb fetal (HgbF), que consiste em duas cadeias α e duas cadeias γ . Essa diferença na estrutura da HgbF aumenta a sua afinidade com o O_2 e auxilia no seu transporte através da placenta. Além disso, a HgbF não é inibida pelo 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG), um produto da glicólise, o que aumenta ainda mais a captação de O_2 .

A ligação do O_2 à Hgb altera sua capacidade de absorver luz e é responsável pela alteração da cor entre o sangue arterial oxigenado (vermelho vivo) e o sangue venoso desoxigenado (vermelho-azulado de coloração escura). A ligação e a dissociação do O_2 da Hgb ocorrem em milissegundos, facilitando, desse modo, o transporte do O_2 , uma vez que os glóbulos vermelhos passam apenas 0,75 segundo nos capilares. Existem aproximadamente 280 milhões de moléculas de Hgb por glóbulo vermelho, o que constitui um eficiente mecanismo de transporte do O_2 . A mioglobina, uma proteína com estrutura e função semelhantes às da Hgb, contém apenas uma unidade da molécula de Hgb; ela auxilia na transferência do O_2 do sangue para as células musculares e no armazenamento de O_2 , o que é particularmente importante nas condições críticas de privação de O_2 .

As anormalidades da molécula de Hgb decorrem das mutações que afetam a sequência dos aminoácidos (i. e., doença das células falciformes) ou da disposição espacial das cadeias polipeptídicas da porção globínica e, por consequência, alteram a função normal. Compostos como o CO, os nitritos (óxido nítrico) e os cianetos são capazes de oxidar a molécula de ferro do grupo heme, que passa do estado ferroso reduzido (Fe^{++}) ao estado férrico (Fe^{+++}), diminuindo a capacidade do O_2 de se ligar à Hgb.

Curva de Dissociação da Oxi-Hemoglobina

Nos alvéolos, a maior parte do O_2 do plasma difunde-se rapidamente para os glóbulos vermelhos, ligando-se quimicamente à Hgb. Esse processo é reversível, de modo que a Hgb rapidamente disponibiliza seu O_2 para os tecidos através de uma difusão passiva (a concentração de O_2 na Hgb diminui). A curva de dissociação da oxi-hemoglobina ilustra a relação entre a PO_2 no sangue e o número de moléculas de O_2 ligadas à Hgb (Fig. 24.4). A forma em S da curva demonstra a dependência da saturação da Hgb da PO_2 , especialmente em pressões parciais inferiores a 60 mmHg. A importância clínica do segmento plano da curva de dissociação da oxi-hemoglobina (> 60 mmHg) é que uma queda da PO_2 dentro de uma ampla faixa de pressões parciais (100 a 60 mmHg) tem um efeito mínimo sobre a saturação da Hgb, que permanece em 90% a 100%, um nível suficiente para o transporte e o fornecimento normais de O_2 . A importância clínica do segmento íngreme (< 60 mmHg) da curva é que uma grande quantidade de O_2 é liberada da Hgb com apenas uma pequena variação da PO_2 , o que facilita a liberação e a difusão do O_2 para os tecidos. O ponto da curva em que a Hgb está 50% saturada com O_2 é chamado P_{50} e é igual a 27 mmHg em adultos normais.

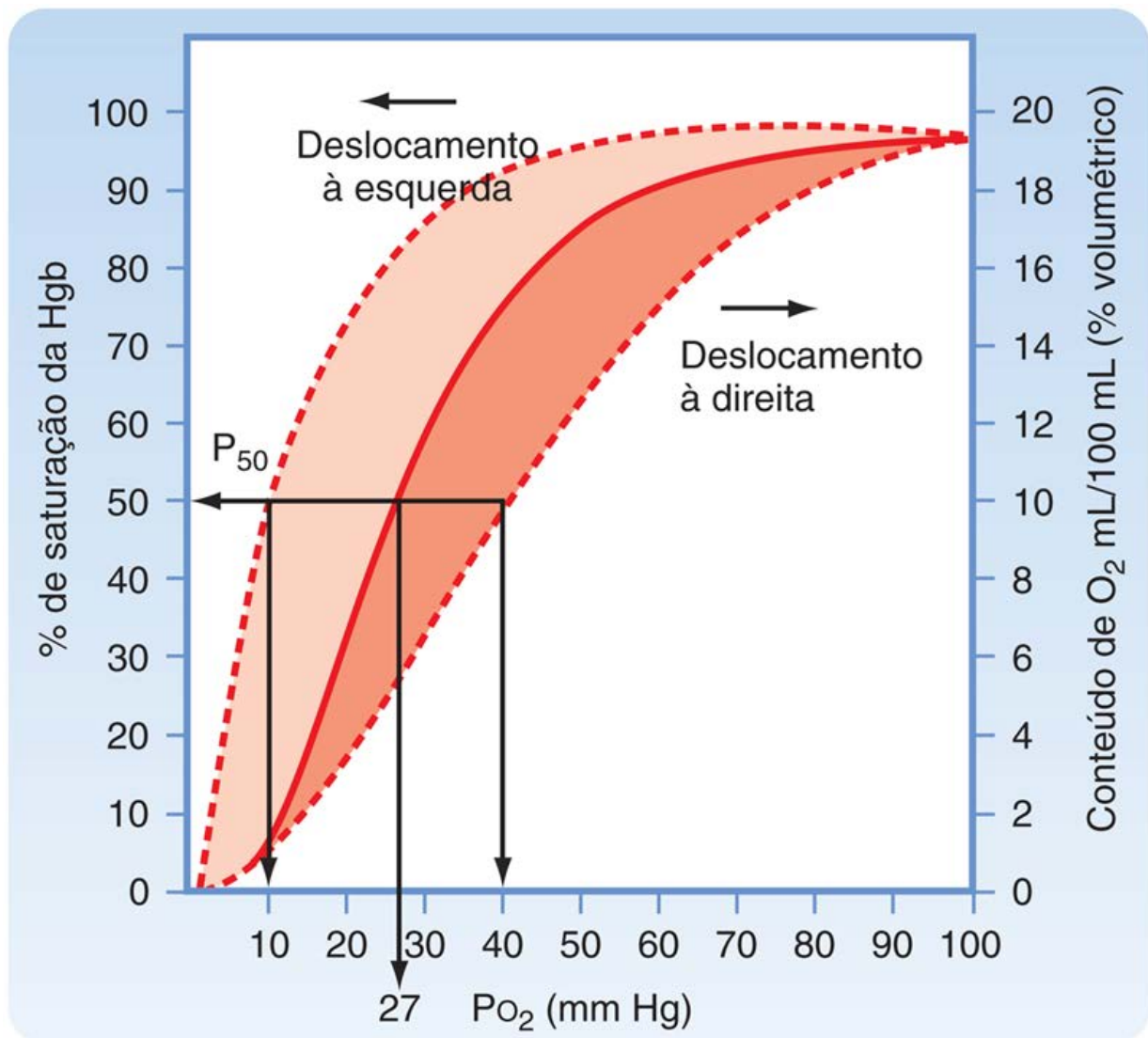


FIG. 24.4 Curva de Dissociação da Oxi-Hemoglobina Mostrando a Relação entre a Pressão Parcial do Oxigênio (PO_2) no Sangue e o Percentual de Sítios de Ligação da Hemoglobina (Hgb) Ocupados por Moléculas de Oxigênio (Percentual de Saturação). A hemoglobina adulta (HgbA) fica cerca de 50% saturada com oxigênio em uma PO_2 de 27 mmHg, 90% em uma de 60 mmHg, e cerca de 98% em uma de 100 mmHg. A P_{50} é a pressão parcial em que a Hgb se apresenta 50% saturada em O_2 . Quando a curva de dissociação do O_2 se desloca para a direita, a P_{50} aumenta. Quando a curva se desloca para a esquerda, a P_{50} diminui.

Fatores Fisiológicos que Deslocam a Curva de Dissociação da Oxi-Hemoglobina

A curva de dissociação da oxi-hemoglobina pode deslocar-se para a direita ou para a esquerda sob diversas condições clínicas (Fig. 24.5). A curva é deslocada para a direita quando a afinidade da Hgb com o O_2 diminui, aumentando a dissociação do O_2 .

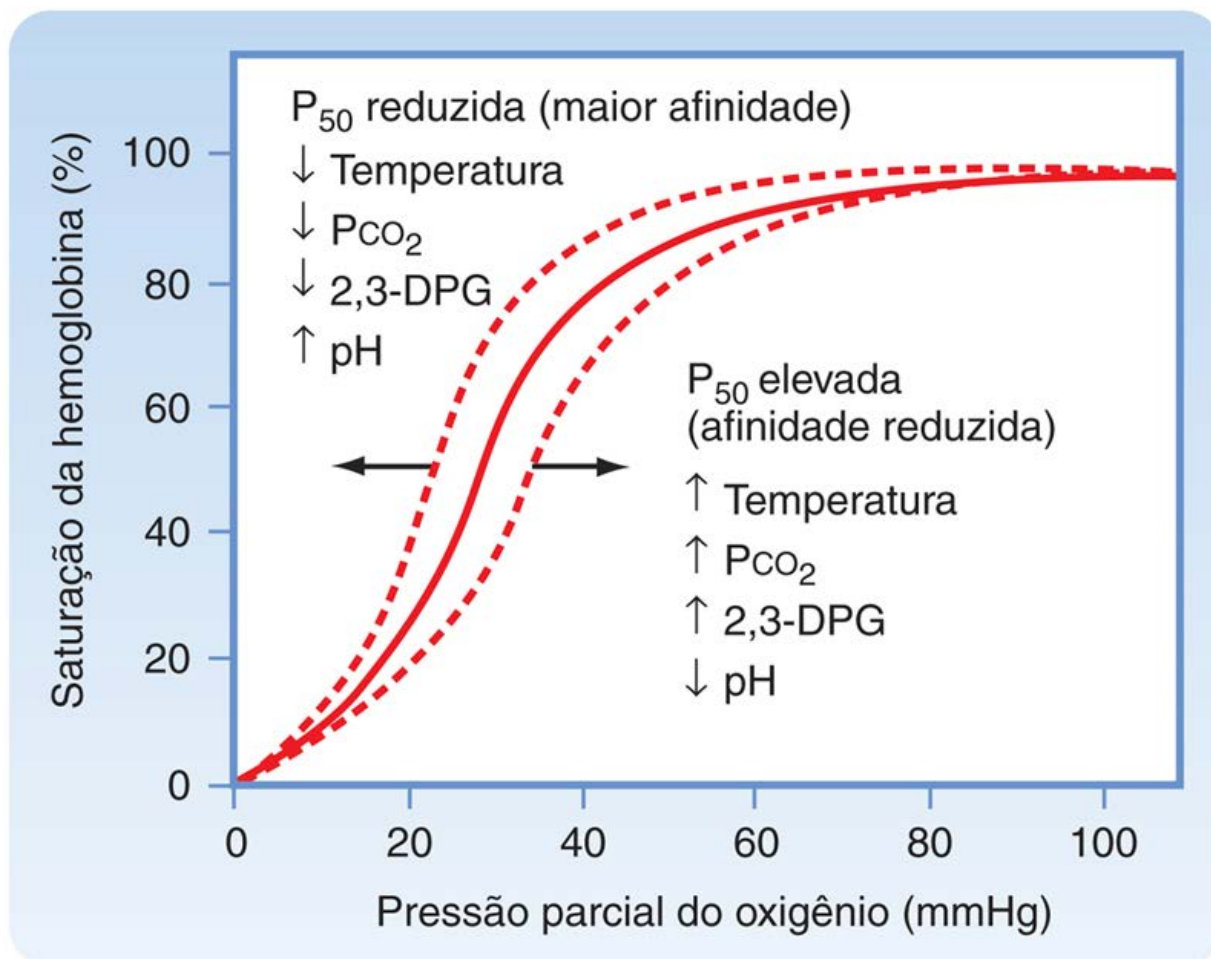


FIG. 24.5 Fatores responsáveis pelo deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a direita (afinidade reduzida da Hgb com o O_2) ou para a esquerda (maior afinidade). 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; PCO_2 , pressão parcial do dióxido de carbono.



Na clínica

Na condição homozigota hereditária conhecida como doença das células falciformes, as pessoas afetadas sofrem uma substituição dos aminoácidos (ácido glutâmico por valina) na cadeia β da molécula de Hgb, criando uma Hgb das células falciformes (HgbS) que, quando não ligada ao oxigênio (deoxi-hemoglobina ou Hgb dessaturada), é capaz de se transformar em um material gelatinoso rígido que distorce a forma bicôncava normal do glóbulo vermelho, conferindo-lhe uma forma crescente ou falciforme. Essa mudança de aparência da forma esférica para a forma falciforme aumenta a tendência do glóbulo vermelho em formar trombos ou coágulos que obstruem os pequenos vasos e cria uma condição clínica conhecida como episódio agudo da doença das células falciformes. Os sintomas desse episódio variam dependendo do local da obstrução (p. ex., no cérebro, AVC; nos pulmões, infarto pulmonar) e geralmente estão associados a dor intensa. O baço é um local comum de obstrução/infarto, e a consequente lesão compromete a capacidade imune das pessoas afetadas, tornando-as suscetíveis a infecções recorrentes. Na forma homozigota, essa condição tem curta duração; todavia, as pessoas com a forma heterozigota são resistentes à malária. Portanto, uma pessoa com alelos heterozigotos tem uma vantagem de sobrevivência nas regiões do mundo em que a malária é prevalente, o que pode explicar por que a mutação das células falciformes foi preservada através da evolução. A maior afinidade da HgbF com o O_2 confere vantagens às pessoas com doença das células falciforme, uma vez que as células não se dessaturam tanto quando o O_2 é liberado da Hgb para os tecidos e, portanto, têm menos probabilidade de sofrer deformação falciforme. A doença das células falciformes é mais prevalente entre pessoas afrodescendentes, podendo ser observada também em pessoas de etnia hispânica, turca, asiática e outros grupos étnicos.

Essa condição resulta na ligação reduzida da Hgb ao O_2 em uma determinada PO_2 , o que provoca o aumento da P_{50} . Quando a afinidade da Hgb com o O_2 aumenta, a curva desloca-se para esquerda, o que provoca a redução da P_{50} . Nesse estado, a dissociação do O_2 e o seu fornecimento aos tecidos são inibidos. Os deslocamentos da curva de dissociação para a direita ou para a esquerda produzem pouco efeito quando ocorrem em pressões parciais de O_2 dentro da faixa normal (80-

100 mmHg). Entretanto, em pressões parciais de O_2 abaixo de 60 mmHg (parte íngreme da curva), os deslocamentos da curva de dissociação da oxi-hemoglobina podem influenciar drasticamente o transporte de O_2 .

Concentração de Íon Hidrogênio e Dióxido de Carbono

As variações na concentração de íon hidrogênio no sangue (pH) deslocam a curva de dissociação da oxi-hemoglobina. O aumento da produção de CO_2 pelos tecidos e a sua liberação no sangue resultam na geração de íon hidrogênio (H^+) e redução do pH. Isso desloca a curva de dissociação para a direita, o que tem um efeito benéfico na medida em que auxilia na liberação do O_2 da Hgb para difusão pelos tecidos. O deslocamento da curva de dissociação para a direita deve-se à redução do pH e a um efeito direto do CO_2 sobre a Hgb. Por outro lado, à medida que o sangue passa pelos pulmões, o CO_2 é expirado, resultando no aumento do pH, o que, por sua vez, provoca o deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda. Esse efeito do CO_2 sobre a afinidade da Hgb com o O_2 é conhecido como efeito de Bohr e serve para aumentar a captação de O_2 nos pulmões e o seu fornecimento para os tecidos. O aumento da temperatura do corpo, como ocorre durante o exercício, desloca a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a direita e permite a liberação de mais O_2 para os tecidos, onde o O_2 é necessário devido ao aumento da demanda. Durante o tempo frio, a redução da temperatura do corpo, especialmente nas extremidades (lábios, dedos das mãos e dos pés, e orelhas), provoca o deslocamento da curva de dissociação do O_2 para a esquerda (maior afinidade com a Hgb). Nesse caso, a PaO_2 pode ser normal, mas a liberação de O_2 para essas extremidades não é facilitada.

2,3-Difosfoglicerato

Os glóbulos vermelhos maduros não contêm mitocôndrias e, por isso, dependem da glicólise anaeróbia. Grandes quantidades de um intermediário metabólico, o 2,3-DPG, formam-se nos glóbulos vermelhos durante a glicólise, e a afinidade da Hgb com o O_2 diminui à medida que o nível de 2,3-DPG eleva. Consequentemente, a curva de dissociação da oxi-hemoglobina desloca-se para a direita. Embora os sítios de ligação do 2,3-DPG e do O_2 sejam diferentes na molécula de Hgb, a ligação do 2,3-DPG cria um efeito alostérico que inibe a ligação do O_2 . As condições que aumentam o 2,3-DPG são a hipoxia, a redução da Hgb e o aumento do pH. Já foram observados níveis reduzidos de 2,3-DPG em amostras de sangue armazenadas, um possível problema para os receptores de transfusão devido à maior afinidade da Hgb com o O_2 , o que inibe o fornecimento de O_2 para os tecidos.

Hemoglobina Fetal (HgbF)

Como vimos anteriormente, a HgbF tem mais afinidade com o O_2 do que a Hgb adulta, razão pela qual a curva de dissociação da oxi-hemoglobina desloca-se para a esquerda.

Monóxido de Carbono

O CO liga-se ao grupo heme da molécula de Hgb no mesmo sítio que o O_2 e forma a carboxi-hemoglobina (HgbCO). Uma importante diferença entre a capacidade do CO e a do O_2 de se ligarem à Hgb é ilustrada pela comparação das curvas de dissociação da oxi-hemoglobina e da carboxi-hemoglobina. A afinidade do CO com a Hgb é cerca de 200 vezes maior do que ao O_2 (Fig. 24.6). Consequentemente, pequenas quantidades de CO podem influenciar muito a ligação do O_2 à Hgb. Na presença do CO, a afinidade da Hgb com o O_2 é maior, o que provoca o deslocamento da curva de dissociação para a esquerda, impedindo ainda mais o descarregamento e o fornecimento de O_2 para os tecidos. À medida que a PCO do sangue se aproxima de 1 mmHg, todos os sítios de ligação da Hgb são ocupados por CO e a Hgb não consegue se ligar ao O_2 . Essa situação não é compatível com a vida e é causa de morte nos casos de intoxicação por CO. Nas pessoas saudáveis, a HgbCO ocupa 1% a 2% dos sítios de ligação da Hgb; entretanto, nos fumantes e nas pessoas que residem em áreas com alta densidade de tráfego urbano, a ocupação dos sítios de ligação à Hgb pode subir para 10%. Níveis acima de 5% a 7% são considerados perigosos. O tratamento das pessoas com altos níveis de CO, como aquelas que inalam descarga de automóveis ou fumaça de incêndio, consiste na administração de altas concentrações de O_2 para deslocar o CO da Hgb. A elevação da pressão ambiente para acima da pressão atmosférica mediante o uso de uma câmara barométrica aumenta substancialmente a tensão do O_2 , o que promove a dissociação do CO da Hgb. Outro gás, o óxido nítrico, tem grande afinidade (200 mil vezes mais do que o O_2) com a Hgb e liga-se irreversivelmente à Hgb no mesmo sítio que o O_2 . As células endoteliais sintetizam o óxido nítrico, que possui propriedades vasodilatadoras. Por essa razão, o óxido nítrico é utilizado para fins terapêuticos como inalante nas pacientes com hipertensão pulmonar como forma de reduzir a pressão. Embora a intoxicação por óxido nítrico não seja frequente, o médico deve ser cauteloso ao administrar o tratamento com óxido nítrico por longos períodos. A ligação do CO e do óxido nítrico à Hgb é conhecida como metemoglobina. Em condições normais, cerca de 1% a 2% da Hgb está ligada ao CO e ao óxido nítrico.

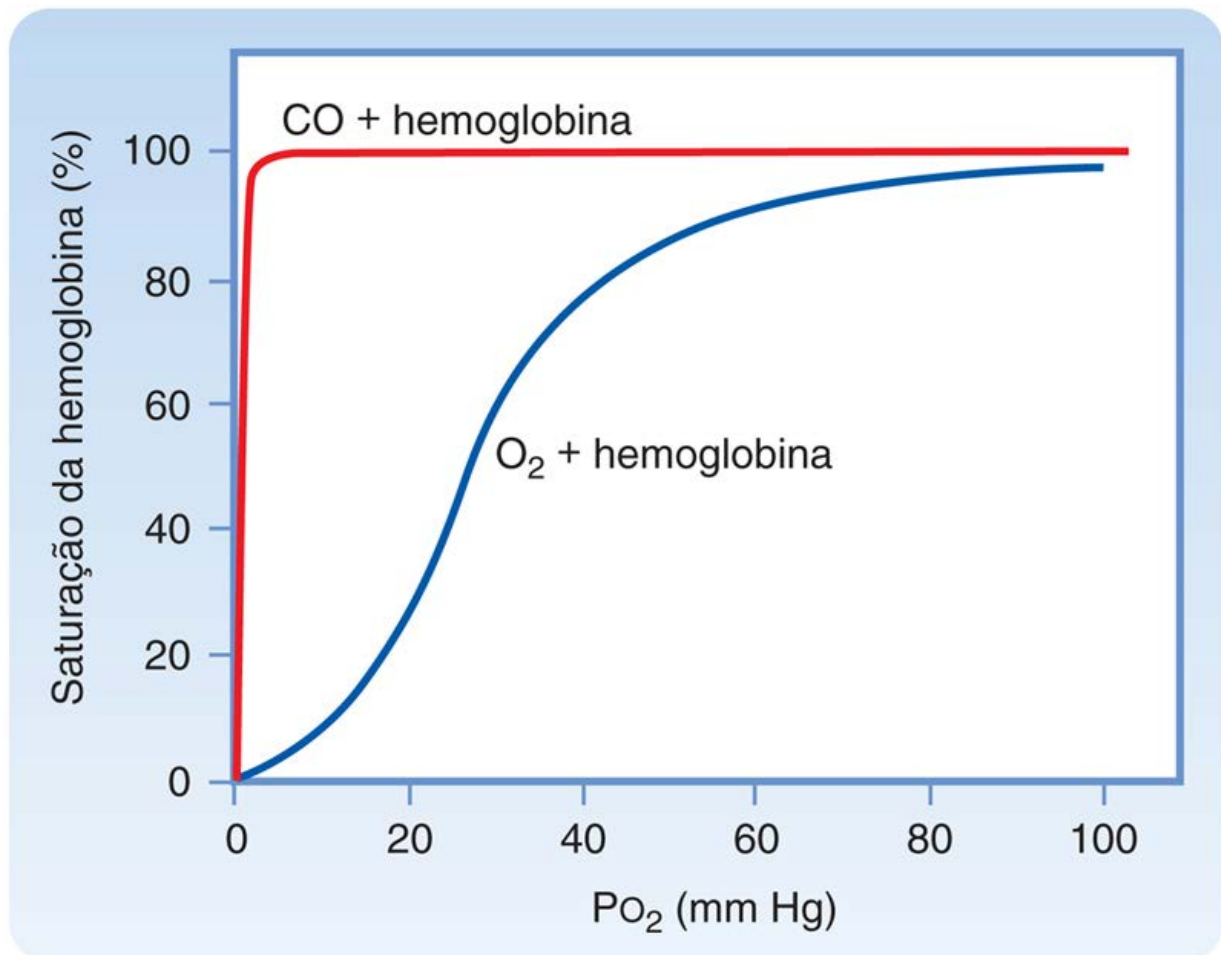


FIG. 24.6 As curvas de dissociação da oxi-hemoglobina e da carboxi-hemoglobina ilustram claramente a maior afinidade que o monóxido de carbono (CO) tem com a Hgb em comparação com o O₂.

Saturação, Conteúdo e Fornecimento de Oxigênio

Cada molécula de Hgb pode ligar-se a quatro átomos de O₂ e cada grama de Hgb pode ligar-se a 1,34 mL de O₂. O termo saturação de O₂ (SO₂) refere-se à quantidade de O₂ ligada à Hgb em relação à quantidade máxima de O₂ (100% da capacidade de O₂) que pode se ligar à Hgb. Com 100% da capacidade de O₂, os grupos heme das moléculas de Hgb apresentam-se totalmente saturados com O₂, e com 75% da capacidade, três dos quatro grupos heme são ocupados. A ligação do O₂ a cada grupo heme aumenta a afinidade da molécula de Hgb para ligar uma quantidade adicional de O₂. O conteúdo de O₂ no sangue é a soma do O₂ ligado à Hgb com o O₂ dissolvido. O conteúdo de oxigênio diminui na presença de uma maior concentração de CO₂ e CO e nas pessoas com anemia (Fig. 24.7).

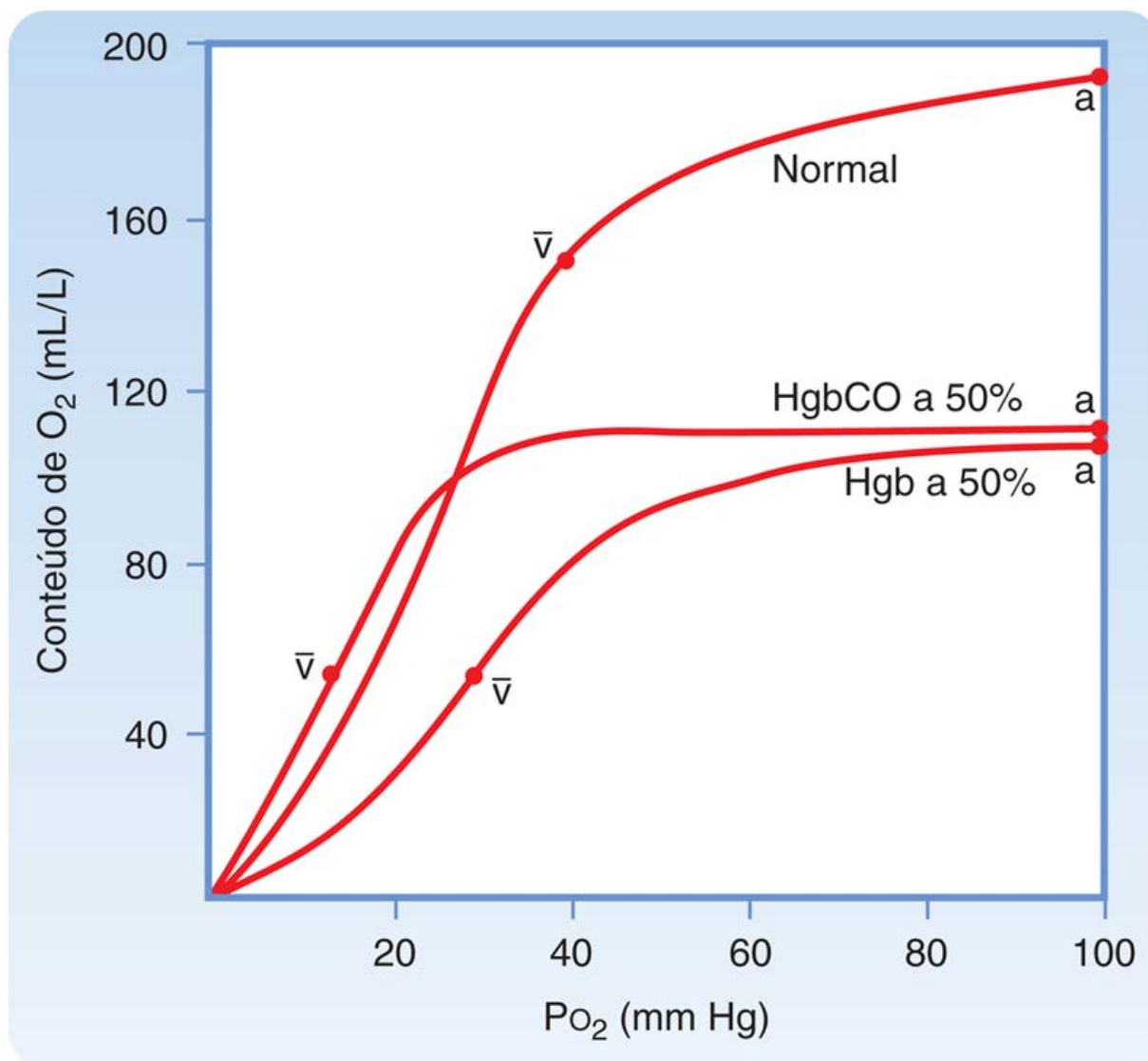


FIG. 24.7 Uma comparação das curvas de conteúdo de O₂ em três condições mostra por que a carboxi-hemoglobina (HgbCO) reduz drasticamente o sistema de transporte de O₂. A HgbCO a 50% constitui a ligação da metade da Hgb circulante com o monóxido de carbono (CO). As curvas da hemoglobina a 50% e da HgbCO a 50% mostram a mesma redução do conteúdo de O₂ no sangue arterial. Entretanto, o CO produz um profundo efeito na redução da pressão parcial de oxigênio na circulação venosa. A figura indica os pontos arterial (a) e venoso misto ($\bar{V}$) de débito cardíaco constante.

O fornecimento de oxigênio dos pulmões para os tecidos depende de vários fatores, entre os quais o débito cardíaco, o conteúdo de Hgb no sangue e a capacidade do pulmão de oxigenar o sangue. Nem todo o O₂ transportado pelo sangue é descarregado no nível tecidual. O O₂ efetivo extraído do sangue pelo tecido é a diferença entre o conteúdo arterial de O₂ e o conteúdo venoso de O₂ multiplicada pelo débito cardíaco. Em condições normais, a Hgb deixa o tecido 75% saturado com O₂, e apenas cerca de 25% são, de fato, utilizados pelos tecidos. A hipotermia, o relaxamento da musculatura esquelética e o aumento do débito cardíaco reduzem a extração de O₂. Em contrapartida, a redução do débito cardíaco, a anemia, a hipertermia e o exercício aumentam a extração de O₂.

A hipoxia tecidual é uma condição em que o O₂ disponível para as células é insuficiente para manter o metabolismo aeróbio adequado. Consequentemente, o metabolismo anaeróbio é estimulado e resulta na elevação dos níveis de lactato e H⁺ e na subsequente formação de ácido láctico. O resultado efetivo pode levar a uma significativa redução do pH sanguíneo. Nos casos de hipoxia grave, os membros, os dedos dos pés e as pontas dos dedos das mãos podem apresentar uma coloração cinza-arroxeadada (cianótica) em decorrência da falta de O₂ e dos níveis elevados de deoxi-hemoglobina. Existem quatro tipos principais de hipoxia tecidual (hipoxia hipóxica, hipoxia circulatória, hipoxia anêmica, hipoxia histotóxica), que são abordados em detalhes no [Capítulo 23](#).

Eritropoiese

A oxigenação tecidual depende da concentração de Hgb e, portanto, do número de glóbulos vermelhos disponíveis na circulação. A produção de glóbulos vermelhos (eritropoiese) na medula óssea é controlada pelo hormônio eritropoietina, sintetizada nos rins pelas células intersticiais corticais. Embora os níveis de Hgb normalmente sejam muito estáveis, o fornecimento reduzido de O₂, a concentração muito baixa de Hgb e a baixa PaO₂ estimulam a secreção de eritropoietina.

Essa condição aumenta a produção de glóbulos vermelhos. A doença renal crônica lesiona as células intersticiais corticais e, conseqüentemente, suprime a sua capacidade de sintetizar eritropoietina, causando anemia e redução da Hgb por falta de eritropoietina. O tratamento de reposição da eritropoietina com o uso de epoietina alfa (Epogen, Procrit) ou darbepoietina alfa (Aranesp) aumenta efetivamente a produção de glóbulos vermelhos.

Transporte de Dióxido de Carbono

Metabolismo da Glicose e Produção de Dióxido de Carbono

O CO_2 é produzido a uma razão de aproximadamente 200 mL/minuto em condições saudáveis, e normalmente 80 moléculas de CO_2 são expiradas dos pulmões a cada 100 moléculas de O_2 que entram no leito capilar. A relação entre o CO_2 expirado e a captação de O_2 é conhecida como razão de troca respiratória e, em condições normais, é de 0,8 (80 moléculas de CO_2 para 100 moléculas de O_2). Essa relação é semelhante no compartimento do tecido para o compartimento do sangue, onde é conhecida como quociente respiratório.

O corpo aumentou as suas capacidades de armazenamento de CO_2 em comparação com o O_2 , daí a PaO_2 ser muito mais sensível às variações de ventilação do que a PaCO_2 . Enquanto a PaO_2 depende de vários fatores, além da ventilação alveolar, a PaCO_2 arterial depende exclusivamente da ventilação alveolar e da produção de CO_2 . Existe uma relação inversa entre a ventilação alveolar e a PaCO_2 .

Transportes de Bicarbonato e de Dióxido de Carbono

No sangue, o CO_2 é transportado nos glóbulos vermelhos basicamente como bicarbonato (HCO_3^-), mas também como CO_2 dissolvido e como complexos carbamino-proteicos (i. e., o CO_2 liga-se às proteínas plasmáticas e à Hgb; Fig. 24.8). Depois que se dissemina pelo tecido e entra no plasma, o CO_2 rapidamente se dissolve. A reação do CO_2 com o H_2O para formar ácido carbônico (H_2CO_3) é o principal mecanismo de produção de HCO_3^- nos glóbulos vermelhos:

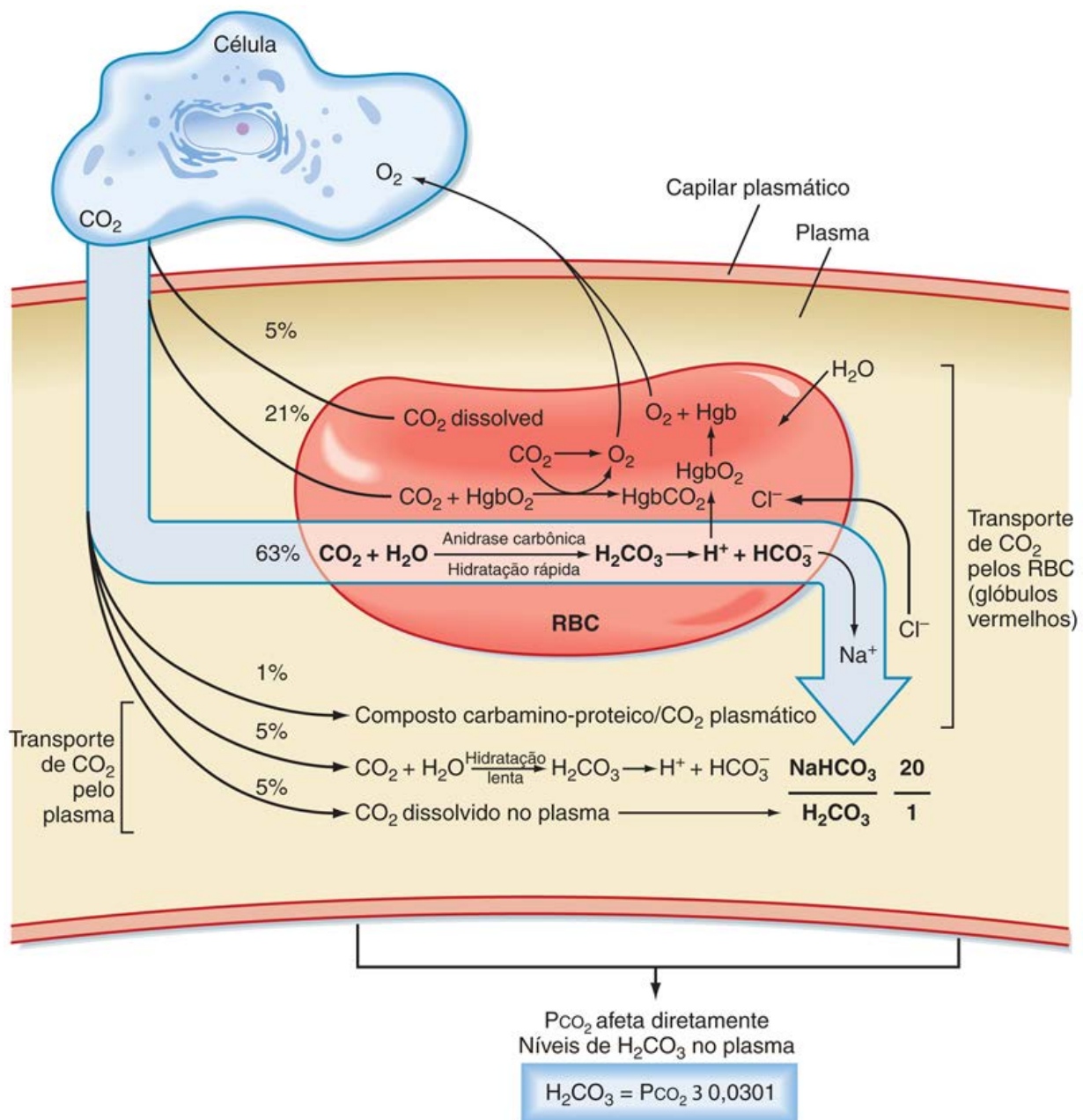
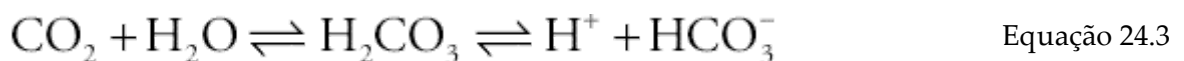


FIG. 24.8 Mecanismos de Transporte do CO₂ no Sangue. $\bar{V}$. O mecanismo predominante por intermédio do qual o CO₂ é transportado das células teciduais para os pulmões é em forma de ânion bicarbonato (HCO₃⁻). H₂CO₃, ácido carbônico; HgbO, oxi-hemoglobina; NaHCO₃, bicarbonato de sódio; RBC, glóbulos vermelhos.

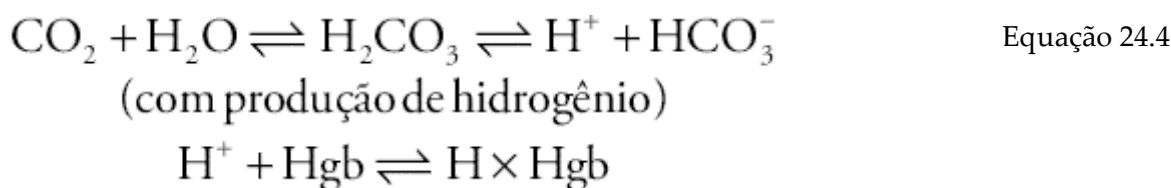


Normalmente, a reação é lenta; todavia, é catalisada nos glóbulos vermelhos pela enzima anidrase carbônica. O HCO₃⁻ dissemina-se a partir do glóbulo vermelho em troca por Cl⁻ em um processo conhecido como ponte de cloreto, que ajuda a célula a manter o seu equilíbrio osmótico. Essa reação química (Fig. 24.8) é reversível e pode ser deslocada para a direita para gerar mais HCO₃⁻ em resposta à entrada de mais CO₂ no sangue a partir dos tecidos, ou pode ser deslocada para a esquerda à medida que o CO₂ é expirado nos pulmões, reduzindo os níveis de HCO₃⁻. O H⁺ livre é rapidamente tamponado nos glóbulos vermelhos ao se ligar à Hgb. O tamponamento do H⁺ é fundamental para manter a reação na direção à síntese do HCO₃⁻; os altos níveis de H⁺ livre (baixo pH) provocam o deslocamento da reação para a esquerda.

Regulação da Concentração de Íon Hidrogênio e Equilíbrio Ácido-Base

A concentração de H⁺ (pH) gera um efeito significativo sobre muitos processos metabólicos no interior das células, e a regulação do pH é essencial para a homeostase normal. No contexto clínico, o pH sanguíneo é aferido para avaliar a

concentração de H^+ . A faixa normal do pH é de 7,35 a 7,45 e é mantido pelos pulmões, rins e sistemas de tamponamento químico. No sistema respiratório, a conversão de CO_2 em HCO_3^- , ilustrada a seguir, é um importante mecanismo de tamponamento e regulação da concentração de H^+ (pH):



À medida que a $PACO_2$ varia, a concentração de HCO_3^- e H_2CO_3 também se altera, bem como a $PaCO_2$.

Utiliza-se a equação de Henderson-Hasselbach para calcular como as alterações no CO_2 e no HCO_3^- afetam o pH:

$$pH = pK' + \frac{\log[HCO_3^-]}{\alpha PCO_2} \quad \text{Equação 24.5}$$

onde α = solubilidade. Portanto

$$pH = 6,1 + \frac{\log[HCO_3^-]}{0,03 \times PCO_2} \quad \text{Equação 24.6}$$

Nessas equações, a quantidade de CO_2 é determinada a partir da PCO_2 e de sua solubilidade (α) em solução. Para o plasma a $37^\circ C$, α tem um valor de 0,03. Além disso, pK' é o logaritmo negativo da constante de dissociação global para a reação e tem um valor logarítmico de 6,1 para o plasma a $37^\circ C$.

A hiperventilação aguda decorrente de exercício ou da ansiedade reduz a PCO_2 e, desse modo, provoca a elevação do pH (alcalose respiratória). Por outro lado, se a PCO_2 aumentar em razão de uma hipoventilação resultante de uma overdose de um depressor respiratório, o pH diminui (acidose respiratória). Os desequilíbrios ácido-base são causados também por distúrbios metabólicos, como a acidose metabólica (p. ex., acidose láctica, cetoacidose e insuficiência renal) e a alcalose metabólica (p. ex., hipocalemia, hipocloremia, vômitos, altas doses de esteroides).

Curva de Dissociação do Dióxido de Carbono

Ao contrário do O_2 , a curva de dissociação do CO_2 no sangue é linear e está diretamente relacionada com a PCO_2 (Fig. 24.9). O grau de saturação da Hgb com O_2 tem um efeito importante na curva de dissociação do CO_2 . Embora o O_2 e o CO_2 se liguem à Hgb em diferentes sítios, a Hgb desoxigenada tem maior afinidade com o CO_2 do que a Hgb oxigenada. Consequentemente, o sangue desoxigenado (sangue venoso) capta livremente e transporta mais CO_2 do que sangue arterial oxigenado. A Hgb desoxigenada forma mais facilmente compostos carbaminos e também liga com mais facilidade o H^+ livre liberado durante a formação de HCO_3^- . O efeito das alterações na saturação da oxi-hemoglobina sobre a relação entre o conteúdo de CO_2 e a PCO_2 é conhecido como efeito de Haldane e é revertido nos pulmões quando o O_2 é transportado dos alvéolos para os glóbulos vermelhos. Esse efeito é ilustrado pelo deslocamento da curva de dissociação do CO_2 para a esquerda no sangue venoso em comparação com o sangue arterial.

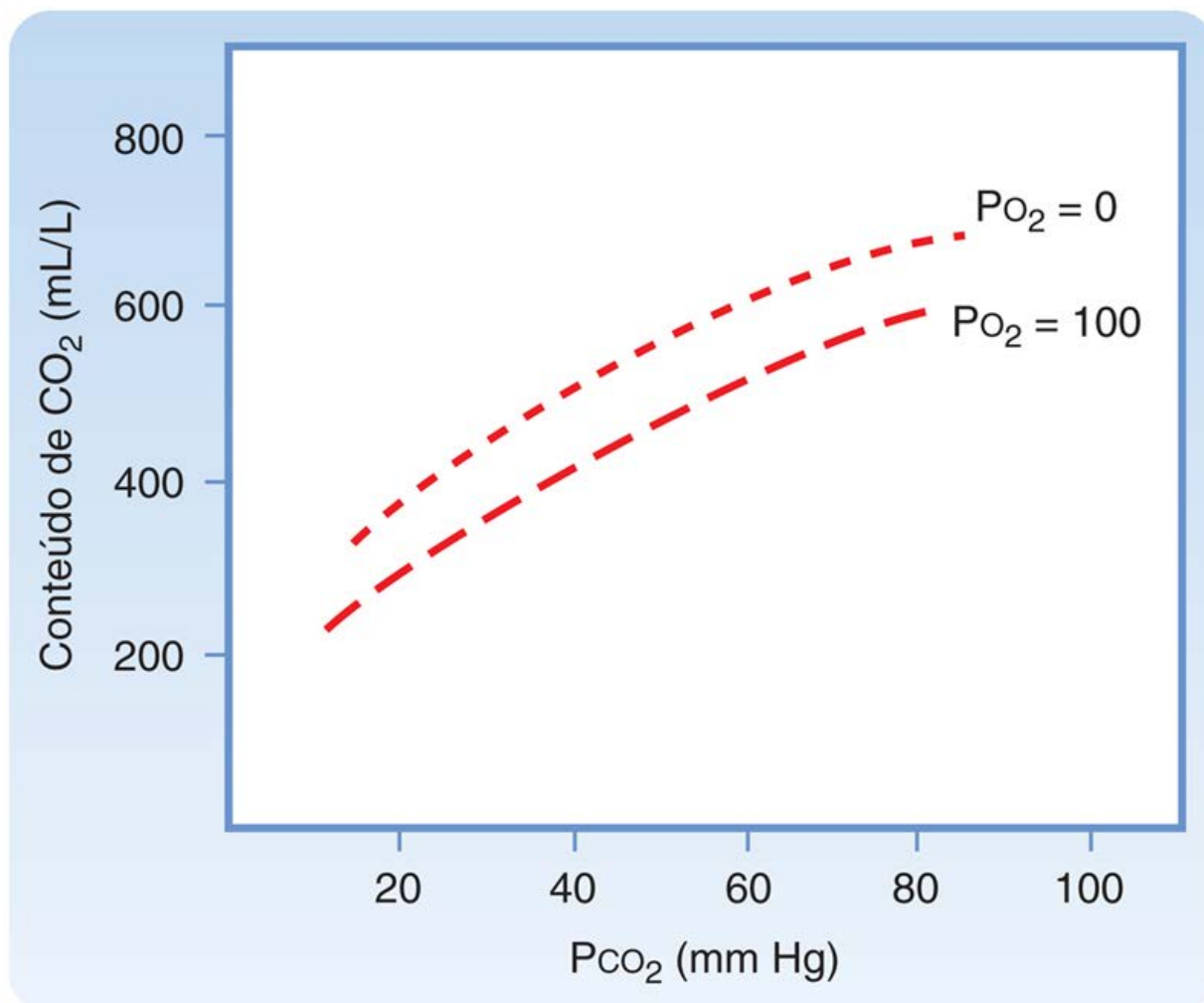


FIG. 24.9 Curvas de Equilíbrio do CO_2 nos Sangueres Arterial e Venoso. O sangue venoso é capaz de transportar mais CO_2 do que o sangue arterial em qualquer PCO_2 . Em comparação com a curva de equilíbrio da HgbO_2 , as curvas do CO_2 são essencialmente linhas retas entre uma PCO_2 de 20 mmHg e uma PCO_2 de 80 mmHg. Os tracejados longos representam a curva de equilíbrio arterial; os tracejados curtos representam a curva de equilíbrio venoso.

Pontos-Chave

1. Os gases (óxido nitroso, éter, hélio) cujo equilíbrio ar-sangue é rápido são limitados pela perfusão; os gases (CO) com equilíbrio ar-sangue lento são limitados pela difusão. Em condições normais, a troca de O_2 e CO_2 é limitada pela perfusão, podendo no entanto ser limitada pela difusão em algumas situações.
2. O principal mecanismo de transporte do O_2 no sangue está no glóbulo vermelho ligado à Hgb, e o do CO_2 está nos glóbulos vermelhos em forma de HCO_3^- .
3. A reação reversível do CO_2 com o H_2O para formar H_2CO_3 , com a sua subsequente dissociação do H^+ , é catalisada pela enzima anidrase carbônica no interior dos glóbulos vermelhos e constitui o principal mecanismo de geração de HCO_3^- .
4. A curva de dissociação do O_2 tem forma de S. Na área de platô (> 60 mmHg), a elevação ou a redução da PO_2 tem apenas um efeito mínimo sobre a saturação da Hgb, ou seja, de 100% para 90%, o que garante a saturação adequada da Hgb dentro de uma ampla faixa de valores da PO_2 .
5. A curva de dissociação do CO_2 é linear e está diretamente relacionada com a PCO_2 . A PCO_2 depende exclusivamente da ventilação alveolar e da produção de CO_2 .
6. A via do CO_2 para o HCO_3^- exerce um papel fundamental na regulação dos íons H^+ e na manutenção do equilíbrio ácido-base no corpo.
7. A oxigenação dos tecidos depende da Hgb presente nos glóbulos vermelhos e, subsequentemente, do número (e da produção) de glóbulos vermelhos, que é controlado pelo hormônio eritropoietina. O baixo fornecimento de O_2 , a alta concentração de Hgb e a baixa PaO_2 estimulam a secreção de eritropoietina nos rins.

8. A hipoxia tecidual ocorre quando as quantidades de O₂ fornecidas aos tecidos são insuficientes para manter o nível normal de metabolismo aeróbio.

Leituras Adicionais

- Butler JP, Tsuda A. Transport of gases between the environment and alveoli—theoretical foundations. *Compr Physiol*. 2011;1:1301–1316.
- Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25:186–199.
- Hillman SS, Hancock TV, Hedrick MS. A comparative meta-analysis of maximal aerobic metabolism of vertebrates: implications for respiratory and cardiovascular limits to gas exchange. *J Comp Physiol [B]*. 2013;183:167–179.
- Hughes JM. Assessing gas exchange. *Chron Respir Dis*. 2007;4:205–214.
- Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014;44:1023–1041.
- Sheel AW, Romer LM. Ventilation and respiratory mechanics. *Compr Physiol*. 2012;2:1093–1142.
- Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM, et al. Pulmonary gas exchange and acid-base balance during exercise. *Compr Physiol*. 2013;3:693–739.
- Whipp BJ. Physiological mechanisms dissociating pulmonary CO₂ and O₂ exchange dynamics during exercise in humans. *Exp Physiol*. 2007;92:347–355.

Controle da Respiração

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Descreva a organização central da respiração.
2. Explique o papel dos quimiorreceptores centrais e periféricos na regulação da respiração.
3. Compare a função dos quimiorreceptores e dos mecanorreceptores pulmonares na regulação da respiração.
4. Descreva o controle ventilatório em circunstâncias especiais (p. ex., exercício e grandes altitudes).
5. Descreva os efeitos das anormalidades do controle ventilatório.

As pessoas respiram sem pensar, podendo voluntariamente modificar o seu padrão de respiração e, até mesmo, segurar a respiração. O controle da ventilação inclui a produção e a regulação da respiração rítmica pelo centro respiratório no tronco encefálico e a sua modificação pela entrada de informações provenientes dos centros cerebrais superiores e dos receptores sistêmicos. Do ponto de vista mecânico, a respiração tem como objetivos minimizar o trabalho e, do ponto de vista fisiológico, manter e regular as pressões positivas do O_2 (PaO_2) e do CO_2 ($PaCO_2$) no sangue arterial. Outro objetivo da respiração é manter o equilíbrio ácido-base no cérebro mediante a regulação da $PaCO_2$. A respiração automática começa no nascimento. No útero, a placenta – não os pulmões – é o órgão da troca gasosa no feto. As suas microvilosidades interdigitam-se com a circulação uterina materna e o transporte da PaO_2 e a remoção da $PaCO_2$ do feto ocorrem por difusão passiva pela circulação materna.

Controle Ventilatório: Visão Geral

Existem quatro locais principais de controle ventilatório: (1) o centro de controle respiratório, (2) os quimiorreceptores centrais, (3) os quimiorreceptores periféricos, e (4) os mecanorreceptores pulmonares/nervos sensoriais. O centro de controle respiratório está localizado na medula oblonga do tronco encefálico e é composto por vários núcleos que geram e modificam o ritmo ventilatório básico. Esse centro consiste em duas partes principais: (1) um gerador do padrão ventilatório, que determina o padrão rítmico; e (2) um integrador, que controla a geração do padrão, processa as informações provenientes dos centros cerebrais superiores e quimiorreceptores, e controla a taxa e a amplitude do padrão de ventilação. As informações dirigidas ao integrador originam-se dos centros cerebrais superiores, tais como o córtex cerebral, o hipotálamo, o sistema límbico (com as amígdalas) e o cerebelo.

Os quimiorreceptores centrais estão localizados no sistema nervoso central, imediatamente abaixo da superfície ventrolateral da medula. Esses quimiorreceptores centrais detectam alterações na $PaCO_2$ e no pH do líquido intersticial no tronco encefálico, modulando a ventilação. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nas células especializadas do arco aórtico (corpos aórticos) e na bifurcação das artérias carótidas interna e externa (corpos carotídeos), no pescoço. Esses quimiorreceptores periféricos agem como sensores da PaO_2 , da $PaCO_2$ e do pH do sangue arterial, e fornecem informações de volta para os núcleos integradores da medula através dos nervos vagos e dos nervos do seio carotídeo, que são ramificações dos nervos glossofaríngeos. Os mecanorreceptores pulmonares e a estimulação dos nervos sensoriais, em resposta à insuflação pulmonar ou à estimulação provocada por substâncias irritantes ou pela liberação de mediadores locais nas vias aéreas, modificam o padrão de ventilação.

O estímulo coletivo do centro de controle respiratório para os motoneurônios localizados no corno anterior da coluna vertebral controla os músculos da respiração e determina o padrão rítmico automático da respiração. Os motoneurônios localizados na região cervical da coluna vertebral controlam a atividade do diafragma através dos nervos frênicos, enquanto os demais motoneurônios localizados na região torácica da coluna controlam os músculos intercostais e os músculos acessórios da respiração.

Diferentemente da respiração automática, a respiração voluntária não passa pelo centro de controle respiratório da medula. A atividade neural que controla a respiração voluntária origina-se no córtex motor e a sinalização passa diretamente aos motoneurônios da coluna através dos tratos corticoespinais. Os motoneurônios dos músculos respiratórios agem como o local final de integração dos controles voluntário (trato corticoespinal) e automático (tratos ventrolaterais) da ventilação. O controle voluntário desses músculos compete com influências automáticas no nível dos motoneurônios espinais, e essa competição pode ser demonstrada pela retenção da respiração. No início da retenção da respiração, o controle voluntário domina os motoneurônios espinais. Entretanto, à medida que se continua a segurar a respiração, o controle automático da ventilação acaba suplantando o esforço voluntário e limitando a duração da retenção da respiração. Os motoneurônios inervam também os músculos das vias aéreas superiores. Esses neurônios localizam-se na medula, próximo ao centro de controle respiratório, e inervam as vias aéreas superiores através dos nervos cranianos. Quando ativados, eles dilatam a faringe e as grandes vias aéreas no início da inspiração

Resposta ao Dióxido de Carbono

A ventilação é regulada pela PaCO_2 , PaO_2 e pH no sangue arterial. A PaCO_2 é o mais importante desses reguladores. Tanto a frequência quanto a profundidade da respiração são controladas de modo a manter a PaCO_2 próximo a 40 mmHg. Em uma pessoa normal acordada, há uma elevação linear da ventilação quando a PaCO_2 alcança e excede 40 mmHg (Fig. 25.1). O drive ventilatório ou a resposta às alterações da PaCO_2 podem ser reduzidos pela hiperventilação e por medicamentos que deprimem o centro respiratório e diminuem a resposta ventilatória tanto ao CO_2 quanto ao O_2 , como a morfina, os barbitúricos e os agentes anestésicos. Nesses casos, o estímulo é inadequado para estimular os motoneurônios que inervam os músculos da respiração. O centro respiratório é deprimido também durante o sono. Além disso, a resposta ventilatória às alterações da PaCO_2 é reduzida se o trabalho respiratório aumentar, o que pode ocorrer nas pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Esse efeito acontece basicamente porque o estímulo neural do centro respiratório é menos eficaz para promover a ventilação em virtude da limitação mecânica à ventilação.

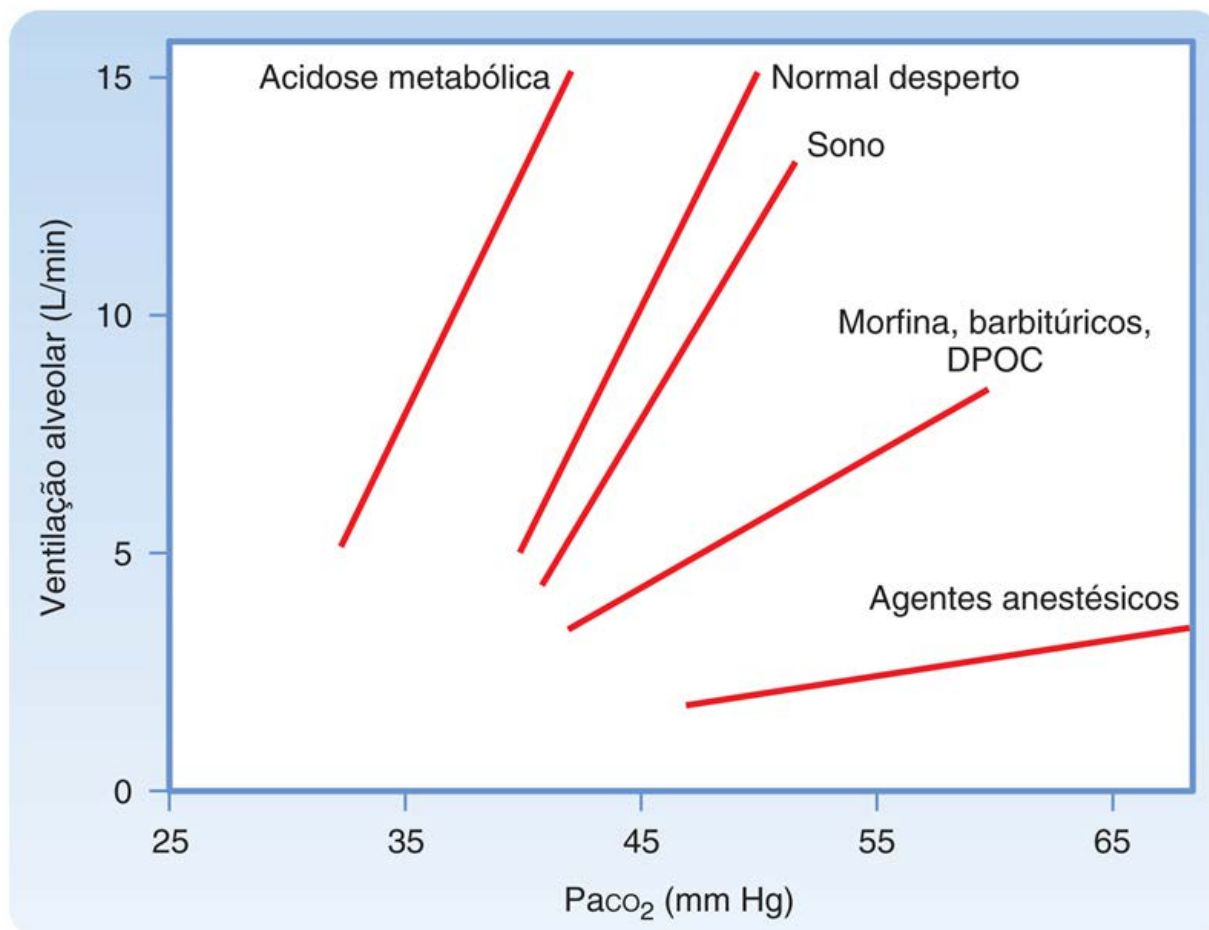
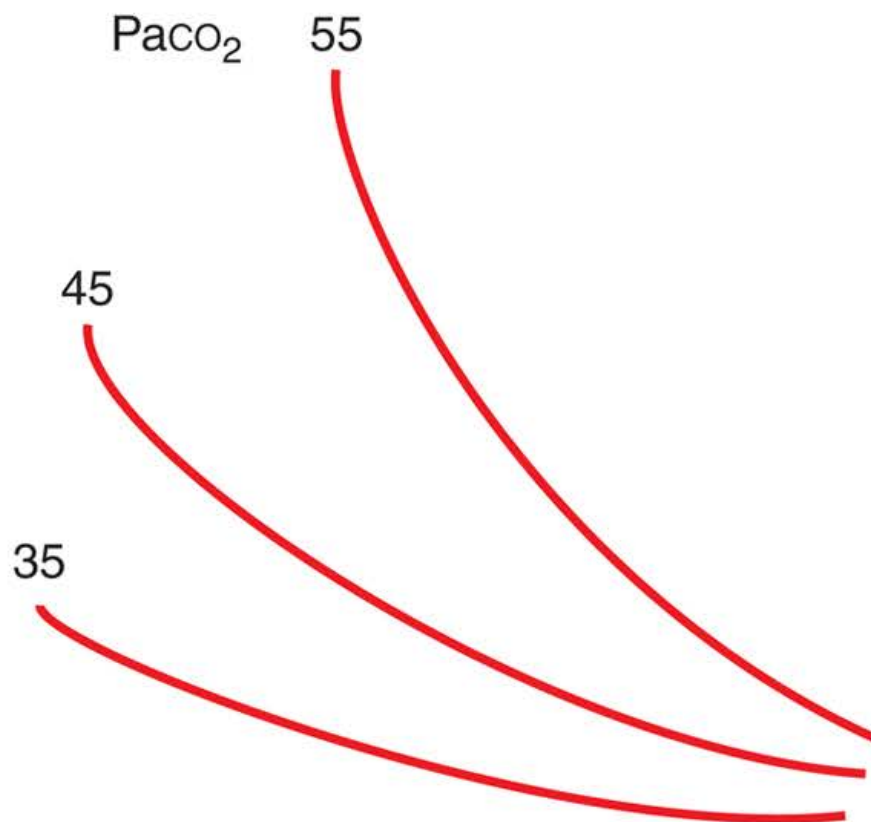


FIG. 25.1 Relação entre a Pressão Parcial do Dióxido de Carbono Arterial (PaCO_2) e a Ventilação Alveolar em Estados Normais Despertos, durante o Sono, após a Ingestão de Narcóticos e a Anestesia Profunda, e na Presença de Acidose Metabólica. As inclinações das curvas da resposta (sensibilidade) e da posição da resposta (limiar, o ponto em que a curva cruza o eixo x [não ilustrado]) alteram-se, o que indica diferenças nas respostas ventilatórias e nos limiares de resposta. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

As variações da PaCO_2 são detectadas pelos quimiorreceptores centrais e periféricos, que transmitem essa informação aos centros respiratórios medulares. O centro de controle respiratório, então, regula a ventilação minuto e, desse modo, mantém a PaCO_2 dentro da faixa normal. Na presença de uma PaO_2 normal, a ventilação aumenta aproximadamente 3 L/minuto a cada elevação de 1 mmHg da PaCO_2 . A resposta à elevação da PaCO_2 aumenta ainda mais quando a PaO_2 está baixa (Fig. 25.2, A). Em uma PaO_2 baixa, a ventilação é maior em qualquer PaCO_2 e o aumento da ventilação para qualquer elevação da PaCO_2 é maior. A curva de resposta da ventilação minuto em função do CO_2 inspirado é denominada resposta ventilatória ao CO_2 e é um teste da sensibilidade ao CO_2 . É importante reconhecer que essa relação é ampliada pela baixa concentração de O_2 (Fig. 25.2, B). A sensibilidade à baixa concentração de O_2 aumenta porque diferentes mecanismos são responsáveis por detectar a PaO_2 e a PaCO_2 nos quimiorreceptores periféricos. Portanto, a presença tanto do CO_2 elevado pela hipercapnia quanto do O_2 reduzido pela hipoxemia (geralmente chamada de asfixia na presença de ambas as alterações) tem um efeito aditivo sobre a resposta dos quimiorreceptores e sobre a consequente estimulação ventilatória.

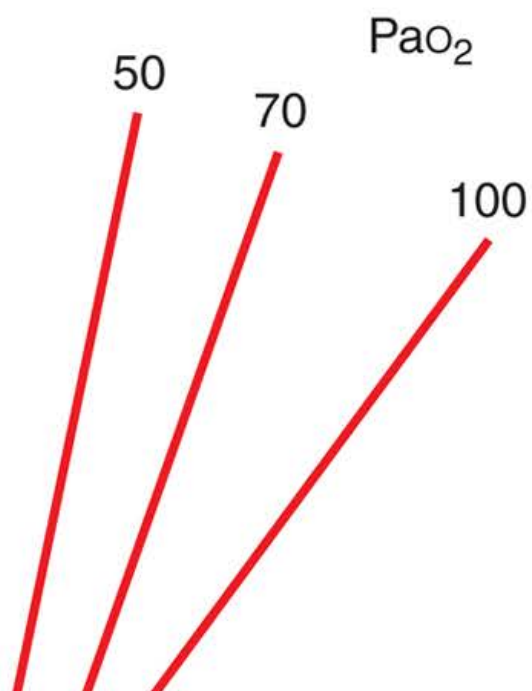
Ventilação (L/min)



P_{aO_2} (mm Hg)

A

Ventilação (L/min)



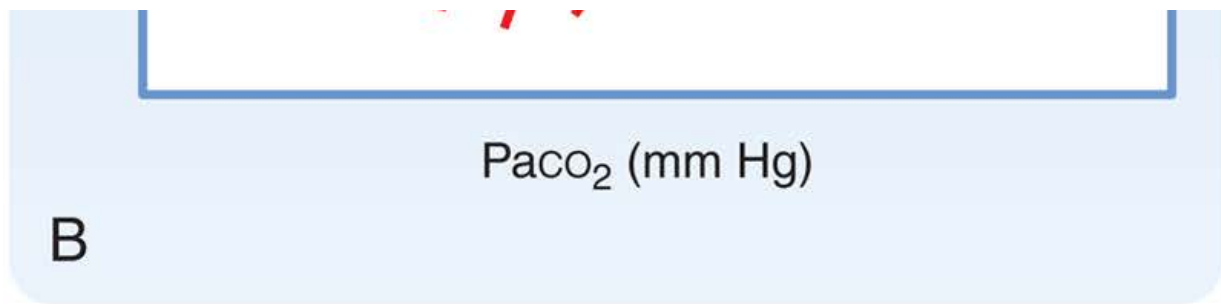


FIG. 25.2 Os Efeitos da Hipoxia e da Hipercapnia na Ventilação à Medida que as Demais Pressões Parciais dos Gases Respiratórios Variam. A, Em uma determinada pressão parcial do dióxido de carbono arterial (PaCO_2), a ventilação aumenta cada vez mais à medida que a pressão parcial do oxigênio arterial (PaO_2) diminui. Quando se permite que a PaCO_2 diminua (a condição normal) durante a hipoxia, há pouca estimulação da respiração até que a PaO_2 caia para abaixo de 60 mmHg. A resposta hipóxica é mediada pelos quimiorreceptores do corpo carotídeo. B, A hipoxia aumenta a sensibilidade da resposta ventilatória ao CO_2 .

Controle da Ventilação: Os Detalhes

O Centro de Controle Respiratório

Quando o cérebro é transectado experimentalmente entre a medula e a ponte, a respiração periódica é mantida, demonstrando, assim, que a ritmicidade natural da respiração origina-se na medula. Embora nenhum grupo de neurônios localizados na medula tenha sido identificado como o “marca-passo” da respiração, dois núcleos distintos da medula estão envolvidos na produção do padrão respiratório (Fig. 25.3). Um dos núcleos é o grupo respiratório dorsal (DRG), composto pelas células do núcleo do trato solitário e localizado na região dorsomedial da medula. As células do DRG recebem estímulos aferentes dos nervos cranianos IX e X, que têm origem nas vias aéreas e nos pulmões e constituem a estação de processamento intracraniano inicial desses estímulos aferentes. O segundo grupo é o grupo respiratório ventral (VRG), localizado na região ventrolateral da medula. O VRG é composto por três grupos celulares: a porção rostral do núcleo retrofacial, a porção caudal do núcleo retroambíguo e o núcleo para-ambíguo. O VRG contém neurônios inspiratórios e expiratórios. O núcleo retrofacial e as células com localização caudal no núcleo retroambíguo são ativos durante a expiração, enquanto as células com localização rostral no núcleo retroambíguo são ativas durante a inspiração. O núcleo para-ambíguo contém neurônios inspiratórios e expiratórios que, através do nervo vago, inervam os músculos laríngeos e faríngeos. Os estímulos originários dessas células têm efeito excitatório em algumas células e inibitório em outras.

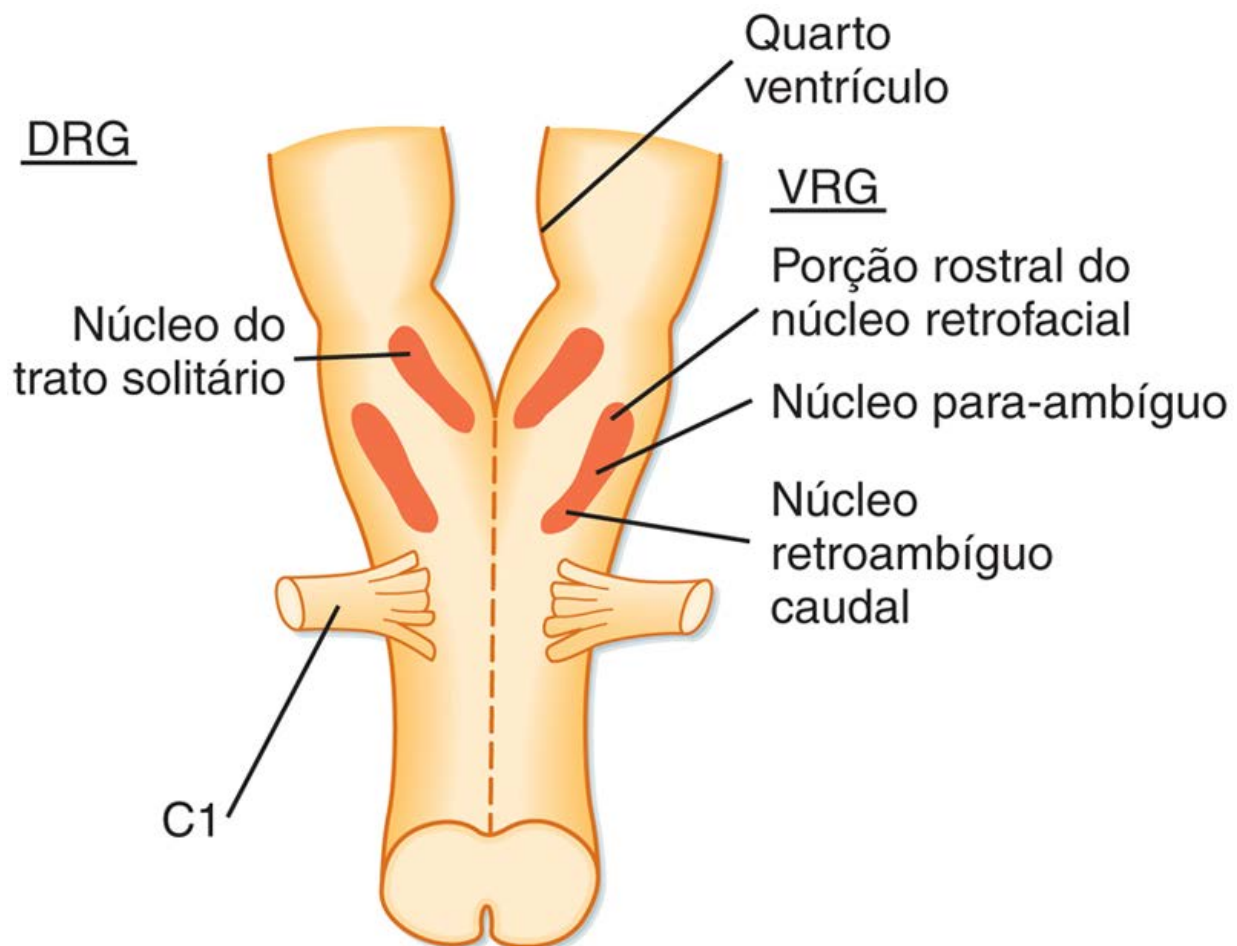


FIG. 25.3 O Centro de Controle Respiratório Está Localizado na Medula, a Porção Mais Primitiva do Cérebro. Os neurônios encontram-se principalmente em duas áreas: o grupo respiratório dorsal (DRG), que consiste no núcleo do trato solitário, e o grupo respiratório ventral (VRG), que consiste na porção rostral do núcleo retrofacial, no núcleo para-ambíguo e na porção caudal do núcleo retroambíguo. C1 refere-se ao primeiro segmento cervical da borda caudal da ponte. O quarto ventrículo cerebral está localizado abaixo do cerebelo e acima, e entre a ponte e a medula.

No nível do centro de controle respiratório, a inspiração e a expiração acontecem em três fases: uma inspiratória e duas expiratórias (Fig. 25.4). A inspiração começa com um aumento abrupto da descarga das células no núcleo do trato solitário, no núcleo retroambíguo e no núcleo para-ambíguo, seguido por um aumento gradual e estável da taxa de disparo durante a inspiração. Essa condição leva à contração progressiva dos músculos respiratórios durante a respiração automática. Ao final da inspiração, um mecanismo de desligamento causa uma acentuada redução do disparo neural, em cujo ponto tem início a expiração. No início da expiração (fase I da expiração), um aumento paradoxal do disparo inspiratório neural desacelera a fase expiratória, aumentando o tônus da musculatura inspiratória e o disparo expiratório neural. Esse disparo inspiratório neural diminui e cessa durante a fase II da expiração. Embora muitos neurônios diferentes presentes no DRG e no VRG estejam envolvidos na ventilação, cada tipo de célula parece ter uma função específica. Por exemplo, o reflexo de Hering-Breuer é um reflexo inspiratório inibitório originário dos receptores aferentes de estiramento localizados nos músculos lisos das vias aéreas. O aumento da insuflação pulmonar estimula esses receptores de estiramento e resulta na expiração precoce mediante a estimulação dos neurônios associados à fase de desligamento do controle dos músculos inspiratórios. Consequentemente, a respiração rítmica depende de um drive inspiratório contínuo (tônico) originário do DRG e de um drive expiratório intermitente (fásico) proveniente do cérebro, do tálamo, dos nervos cranianos e dos tratos sensoriais ascendentes da medula espinal.

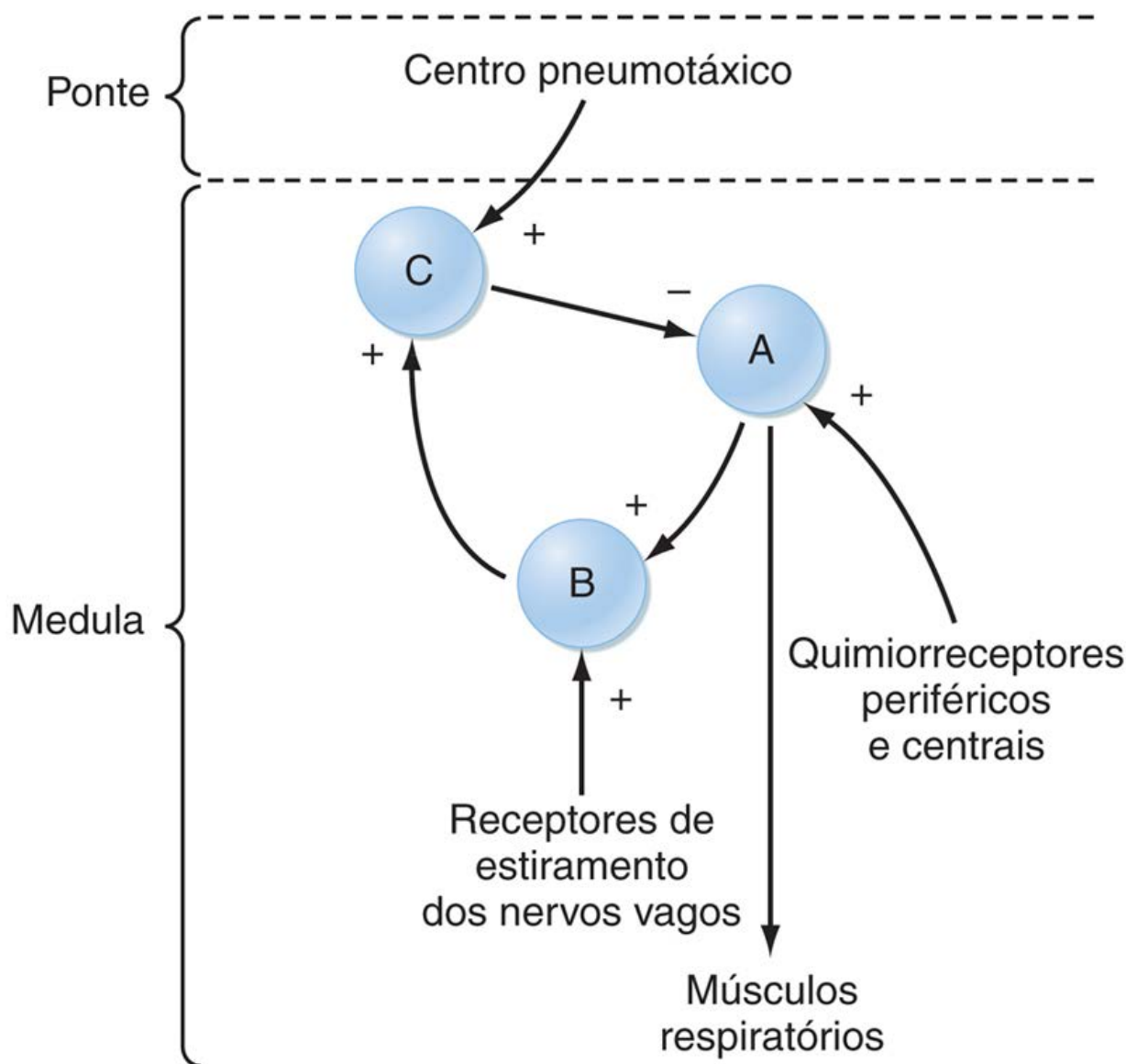


FIG. 25.4 Diagrama da Conexão Básica do Controlador Ventilatório do Tronco Encefálico (ou Cerebral). Os sinais do estímulo principal (setas) dos conjuntos de neurônios indicam se a resposta é excitatória (+) ou inibitória (-). O conjunto A gera estímulos inspiratórios tônicos para os músculos da respiração. O conjunto B é estimulado pelo conjunto A e gera um estímulo adicional para os músculos da respiração, além de estimular o conjunto C. Outros centros cerebrais alimentam o conjunto C (limiar inspiratório), que envia impulsos inibitórios para o conjunto A. As informações aferentes (feedback) provenientes dos diversos sensores atuam em diferentes locais: os quimiorreceptores atuam sobre o conjunto A e as fibras sensoriais intrapulmonares atuam sobre o conjunto B através dos nervos vagos. Um centro pneumotáxico existente na ponte anterior recebe informações do córtex cerebral, podendo atuar sobre o conjunto C.

Quimiorreceptores Centrais

Um quimiorreceptor é um receptor que responde a uma alteração da composição química do sangue ou de qualquer outro líquido à sua volta. Os quimiorreceptores centrais são células especializadas localizadas na superfície ventrolateral da medula. Os quimiorreceptores são sensíveis ao pH do líquido extracelular circundante. Como esse líquido extracelular está em contato com o líquido cefalorraquidiano (LCR), as alterações do pH do LCR afetam a ventilação atuando sobre esses quimiorreceptores.

O LCR é um ultrafiltrado do plasma secretado continuamente pelo plexo coróide e reabsorvido pelas vilosidades aracnóides. Devido ao contato com o líquido extracelular no cérebro, a composição do LCR é influenciada pela atividade metabólica das células na área circundante e pela composição do sangue. Embora o LCR tenha origem no plasma, a sua composição não é a mesma que a do plasma porque a barreira hematoencefálica está interposta entre o sangue e o LCR (Fig. 25.5). A barreira hematoencefálica é composta por células endoteliais, músculo liso e as membranas pia e aracnóideia, e ela regula a movimentação de íons entre o sangue e o LCR. Além disso, o plexo coróide também determina a composição iônica do LCR transportando íons para dentro e para fora dele. A barreira hematoencefálica é relativamente impermeável aos íons H^+ e HCO_3^- , mas é muito permeável ao CO_2 . Consequentemente, a PCO_2 do LCR equivale à tensão da PCO_2 arterial. O CO_2 é produzido também pelas células do cérebro como um produto do metabolismo. Consequentemente, a PCO_2 no LCR normalmente contém alguns milímetros de mercúrio a mais do que a no sangue arterial, de modo que o pH é ligeiramente mais ácido (7,33) no LCR do que no plasma (Tabela 25.1).

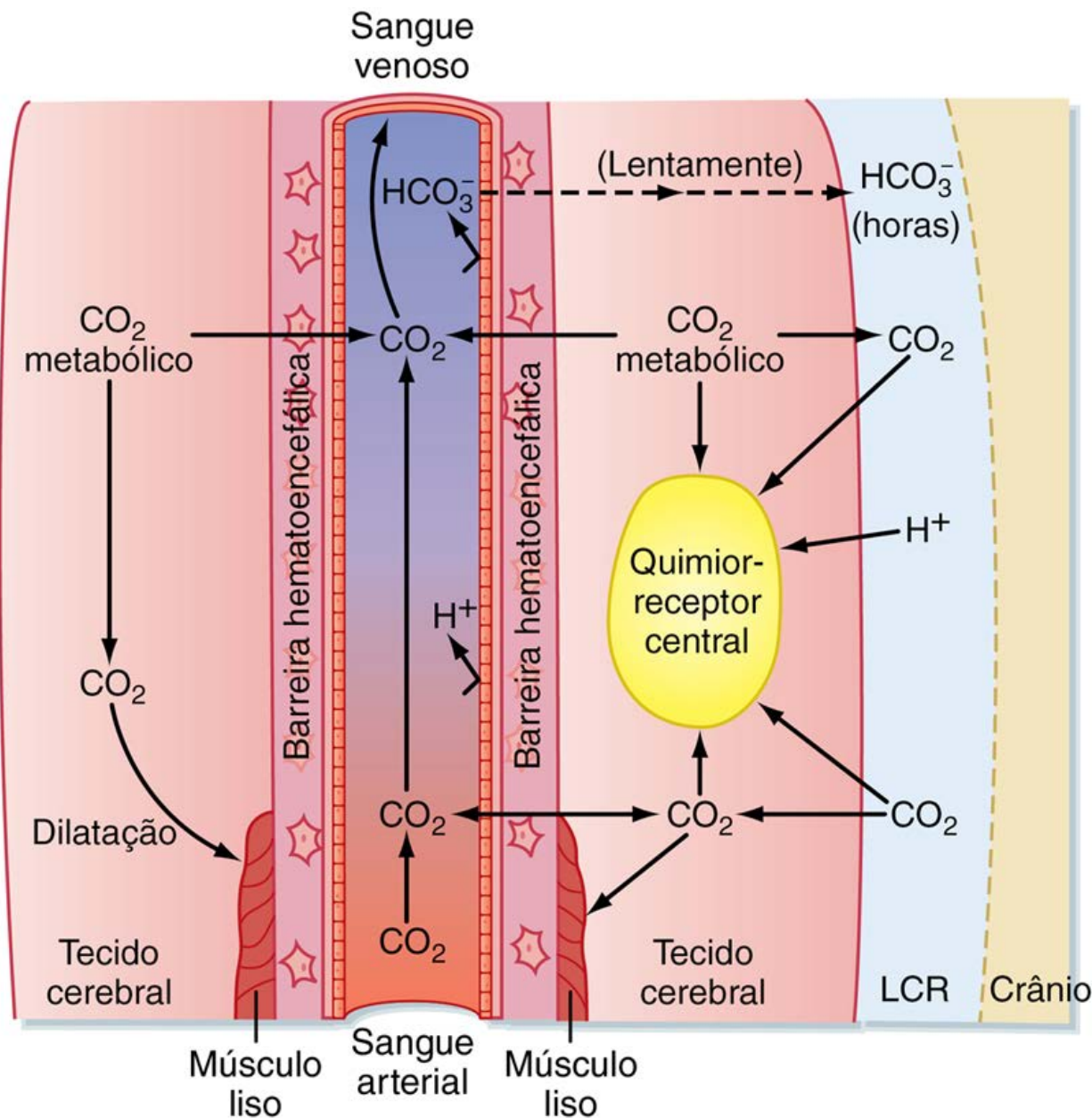


FIG. 25.5 Dióxido de Carbono e Barreira Hematoencefálica. A PaCO_2 atravessa a barreira hematoencefálica e rapidamente alcança o equilíbrio com o CO_2 no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os íons H^+ e o HCO_3^- atravessam lentamente a barreira. A pressão parcial do dióxido de carbono arterial (PaCO_2) combina-se com o CO_2 gerado pelo metabolismo para dilatar os músculos lisos. Em comparação com o sangue arterial, o pH do LCR é mais baixo e a PCO_2 é mais alta, havendo pouco tamponamento proteico.

Tabela 25.1

Valores Normais da Composição do Líquido Cefalorraquidiano e do Sangue Arterial

Parâmetro	Líquido Cefalorraquidiano	Sangue Arterial
pH	7,33	7,40
PCO_2 (mmHg)	44	40
HCO_3^- (mEq/L)	22	24

PCO_2 , pressão parcial do dióxido de carbono.

Quimiorreceptores Periféricos

Os corpos carotídeos e aórticos são quimiorreceptores periféricos que respondem às variações da PaO_2 (não do conteúdo de O_2), da PaCO_2 e do pH, e transmitem informações aferentes ao centro de controle respiratório. Os quimiorreceptores

periféricos são os únicos quimiorreceptores que respondem às variações da PaO_2 . Eles também são responsáveis por aproximadamente 40% da resposta ventilatória à PaCO_2 . Esses quimiorreceptores são pequenas estruturas altamente vascularizadas e consistem em células do tipo I (glômus) ricas em mitocôndrias e retículo endoplasmático. Os quimiorreceptores possuem também vários tipos de grânulos citoplasmáticos (vesículas sinápticas) que contêm diversos neurotransmissores, como dopamina, acetilcolina, norepinefrina e neuropeptídeos. As fibras nervosas aferentes formam sinapses com as células do tipo I e transmitem informações ao tronco encefálico através do nervo do seio carotídeo (corpo carotídeo) e do nervo vago (corpo aórtico).

As células do tipo I atuam basicamente como sensores da PaO_2 , da PaCO_2 e do pH. Em resposta até mesmo a pequenas reduções da PaO_2 , há um aumento da descarga dos quimiorreceptores, o que melhora a respiração. A resposta é forte quando a PaO_2 cai para abaixo de 75 mmHg. Consequentemente, a ventilação é regulada pelas variações do pH arterial e do LCR mediante os efeitos sobre os quimiorreceptores periféricos e centrais (Fig. 25.6).

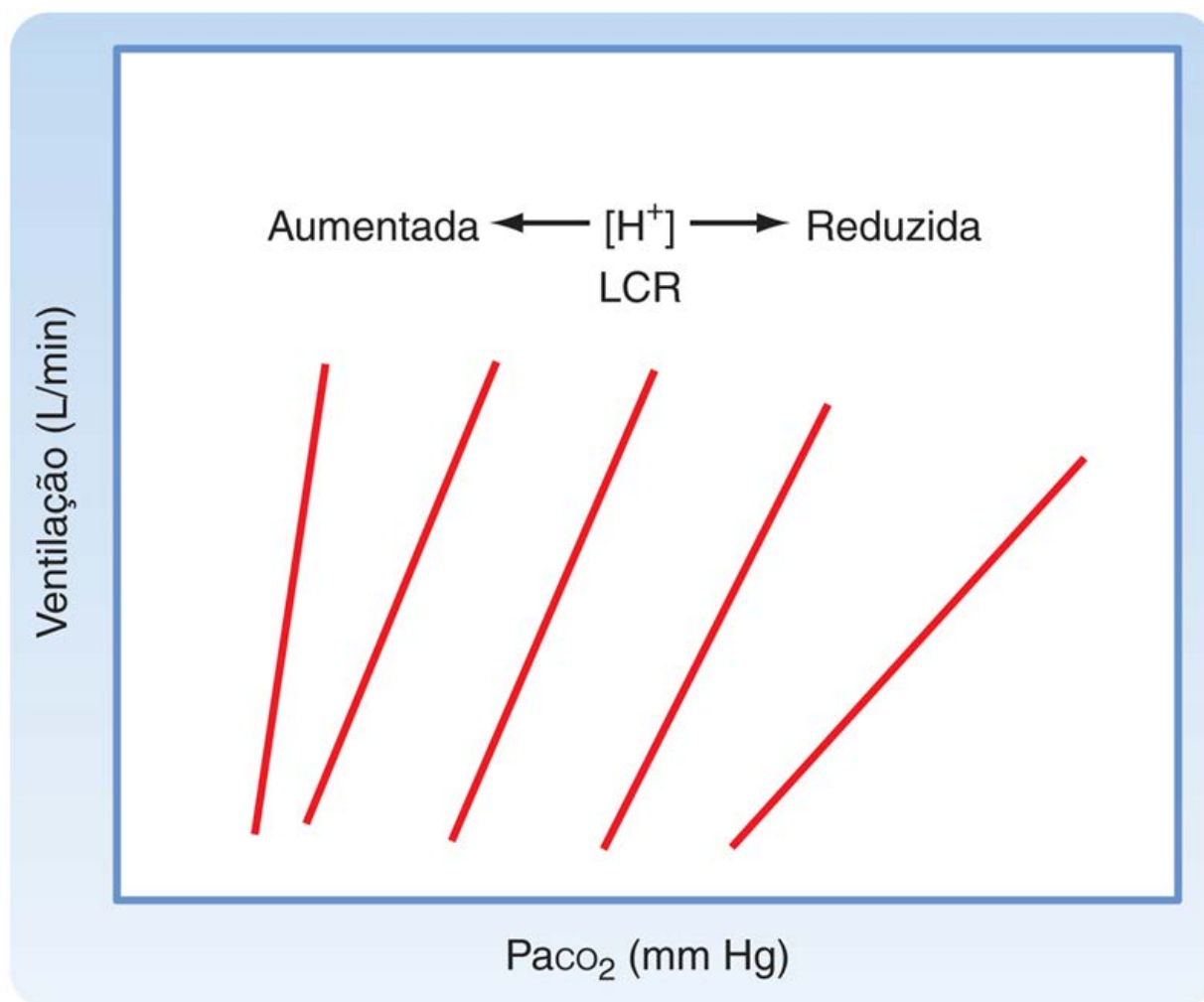


FIG. 25.6 A Resposta Ventilatória à Pressão Parcial do Dióxido de Carbono Arterial (PaCO_2) é Afetada pela Concentração de Hidrogênio ($[\text{H}^+]$) no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e no Líquido Intersticial do Tronco Encefálico. Durante a acidose metabólica crônica (p. ex., cetoacidose diabética), a $[\text{H}^+]$ do LCR aumenta e a resposta ventilatória à PaCO_2 inspirada é maior (inclinação mais íngreme). Por outro lado, durante a alcalose metabólica crônica (uma condição relativamente incomum), a $[\text{H}^+]$ do LCR é reduzida e a resposta ventilatória à PaCO_2 inspirada também (inclinação reduzida). As posições das linhas de resposta também mudam, indicando alteração dos limiares.



Ao nível celular

A equação de Henderson-Hasselbach relaciona o pH do líquido cefalorraquidiano (LCR) com a concentração de bicarbonato ($[\text{HCO}_3^-]$):

$$\text{pH} = \text{PK} + \frac{\log[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{PCO}_2}$$

onde α é o coeficiente de solubilidade (0,03 mmol/L/mmHg) e pK é o logaritmo negativo da constante de dissociação do ácido carbônico (6.1). A equação de Henderson-Hasselbach demonstra que o aumento da PCO_2 do LCR provoca a redução do pH do LCR em qualquer nível de $[\text{HCO}_3^-]$. A redução do pH estimula os quimiorreceptores centrais e, conseqüentemente, aumenta a ventilação. Portanto, o CO_2 presente no sangue regula a ventilação por meio de seu efeito sobre o pH do LCR. A conseqüente hiperventilação reduz a PaCO_2 e, por conseguinte, a PCO_2 do LCR, o que faz o pH do LCR retornar a um valor normal. Além disso, a vasodilatação cerebral acompanha o aumento da PaCO_2 , e isto aumenta a difusão do CO_2 para o LCR. Por outro lado, o aumento da $[\text{HCO}_3^-]$ no LCR provoca o aumento do seu pH em qualquer PaCO_2 .

As variações da PaCO_2 resultantes das alterações do pH ativam os mecanismos homeostáticos que retornam o pH a um valor normal. A barreira hematoencefálica regula o pH do LCR mediante o ajuste da composição iônica e da $[\text{HCO}_3^-]$ do LCR. Essas alterações da $[\text{HCO}_3^-]$ no LCR, no entanto, ocorrem lentamente durante um período de várias horas, enquanto as variações da PCO_2 do LCR podem ocorrer em um espaço de minutos. Conseqüentemente, a compensação das alterações do pH do LCR requer horas para se desenvolver totalmente.



Na clínica

Imagine pegar um avião da cidade de Nova York City para Denver. A pressão barométrica em Nova York é de aproximadamente 760 mmHg, enquanto, nas montanhas que circundam Denver, no Colorado, é de 600 mmHg. No nível do mar, a PaO_2 é de aproximadamente 95 mmHg e a $\text{PAO}_2 = [(760 - 47) \times 0,21] - [40/0,8] = 100$ mmHg (de acordo com a equação do ar alveolar; veja o [Cap. 23](#)). Se a diferença $[\text{AaDO}_2]$ da PO_2 alveoloarterial é de 5 mmHg, $\text{PaO}_2 = 100 \text{ mmHg} - 5 \text{ mmHg} = 95 \text{ mmHg}$. No LCR, o pH pode ser aproximadamente 7,33, a PaCO_2 pode ser 44 mmHg ($\text{PaCO}_2 + \text{CO}_2$ produzidos pelo metabolismo das células cerebrais), e HCO_3^- poderia ser cerca de 22 mEq/L.

Quando chegar em Denver, há uma redução abrupta da pressão parcial do O_2 inspirado (PiO_2): $\text{PiO}_2 = (600 - 47) \times 0,21 = 116$ mmHg; também há uma diminuição nas pressões parciais alveolares e arteriais de O_2 : $\text{PAO}_2 = 116 - (40/0,8) = 66$ mmHg, e $\text{PaO}_2 = 61$ mmHg se não houver alteração da AaDO_2 . Essa diminuição no O_2 arterial estimula os quimiorreceptores periféricos e ocorre um aumento da ventilação. O aumento na ventilação diminui a PaCO_2 e eleva o pH arterial. O resultado desse aumento na ventilação é minimizar a hipoxemia aumentando a PAO_2 . Por exemplo, assumamos que a PaCO_2 diminua para 30 mmHg. Então a $\text{PAO}_2 = [(600 - 47) \times 0,21] - [30/0,8] = 78$ mmHg, um aumento de 12 mmHg na PAO_2 .

A diminuição na PaCO_2 também causa diminuição da PCO_2 do LCR. Como a $[\text{HCO}_3^-]$ não é alterada, o pH do LCR aumenta, o que atenua a quantidade de descargas dos quimiorreceptores centrais e diminui sua contribuição para o drive ventilatório. Nas próximas 12 a 36 horas, a $[\text{HCO}_3^-]$ diminui no LCR, pois as proteínas de transporte ácido-base na barreira hematoencefálica reduzem a $[\text{HCO}_3^-]$. Em conseqüência, o pH do LCR volta ao valor normal. A descarga dos quimiorreceptores centrais aumenta e a ventilação minuto também é aumentada. Ao mesmo tempo que a $[\text{HCO}_3^-]$ no LCR diminui, o HCO_3^- é gradualmente excretado do plasma pelos rins. Isso resulta no retorno gradual do pH arterial aos valores normais. A estimulação adicional dos quimiorreceptores periféricos faz que o pH volte ao normal (os quimiorreceptores periféricos são inibidos pela elevação do pH arterial). Finalmente, 36 horas após aterrissar em local mais alto, a ventilação minuto aumenta significativamente. Essa resposta tardia é maior que o efeito imediato da hipoxemia na ventilação. Esse aumento adicional na ventilação ocorre pela estimulação de quimiorreceptores periféricos e centrais. Assim, após 36 horas, o pH arterial e do LCR estão se aproximando dos valores normais; a ventilação minuto é aumentada, e a PaO_2 e PaCO_2 são reduzidas.

No retorno, quando se aterrissa em Nova York, a PiO_2 retorna ao valor normal, e o estímulo hipóxico para a ventilação é retirado. A PaO_2 volta ao valor normal e a estimulação dos quimiorreceptores periféricos sobre a ventilação diminui. Isso causa um aumento na $[\text{CO}_2]$ arterial em direção aos valores normais, o que, por sua vez, causa um aumento na $[\text{CO}_2]$ no LCR. Esse aumento está associado a uma diminuição do pH do LCR, assim como a $[\text{HCO}_3^-]$ no LCR é reduzida e a ventilação é aumentada. Nas próximas 12 a 36 horas os transportadores de ácido-base na barreira hematoencefálica levam o HCO_3^- de volta ao LCR, e o pH do LCR retorna gradativamente ao valor normal. Do mesmo modo, o pH do sangue diminui e a PaCO_2 aumenta porque a $[\text{HCO}_3^-]$ arterial diminui. Isso estimula os quimiorreceptores periféricos, e a ventilação minuto permanece aumentada. Nas próximas 12 a 36 horas, a $[\text{HCO}_3^-]$ no sangue aumenta nos rins (veja o [Cap. 36](#)), e o pH arterial e a ventilação minuto retornam ao nível normal.

Mecanorreceptores Pulmonares

Parede Torácica e Reflexos Pulmonares

Vários reflexos originários da parede torácica e dos pulmões afetam a ventilação e os padrões ventilatórios (Tabela 25.2). O reflexo inspiratório-expiratório de Hering-Breuer é estimulado pelos aumentos do volume pulmonar, especialmente aqueles associados ao aumento da frequência ventilatória e do volume corrente. Esse reflexo de estiramento é mediado pelas fibras vagais e, quando provocado, resulta na interrupção da inspiração por meio da estimulação dos neurônios desconectores localizados na medula. Esse reflexo é inativo durante a respiração tranquila e parecer ser mais importante em neonatos. A estimulação dos receptores nasais e faciais com água fria ativa o reflexo do mergulho. Quando esse reflexo é provocado, ocorre apneia, ou interrupção da respiração, e bradicardia. Esse reflexo impede que as pessoas aspirem água nos estádios iniciais de afogamento. A ativação dos receptores localizados no nariz é responsável pelo reflexo de espirro.

Tabela 25.2

Reflexos e Nervos Sensoriais do Trato Respiratório

Reflexo	Estímulos	Localização do Órgão Final	Tipo de Receptor
Reflexo de insuflação de Hering-Breuer	Insuflação dos pulmões	Células do músculo liso das vias aéreas	Receptor vagal mielinizado de adaptação lenta
Reflexo de desinsuflação de Hering-Breuer			
Broncodilatação			
Taquicardia			
Hiperpneia			
Tosse	Hiperinsuflação dos pulmões	Células epiteliais das vias aéreas	Receptores vagais mielinizados de adaptação rápida (receptores irritantes)
Secreção de muco	Agentes exógenos e endógenos		
Broncoconstrição	Histamina		
Reflexo de desinsuflação de Hering-Breuer	Prostaglandinas		
Apneia seguida por taquipneia	Extensa hiperinsuflação	Espaço intersticial pulmonar	Terminações das fibras vagais C não mielinizadas (receptores J)
Broncoconstrição	Agentes exógenos e endógenos	Próximo da circulação pulmonar	
Bradicardia	Capsaicina		
Hipotensão	Fenildiguanido	Próximo da circulação brônquica	
Secreção de muco	Histamina		
	Bradicinina		
	Serotonina		
	Prostaglandinas		

A aspiração ou o reflexo do espirro pode ser provocado pela estimulação dos receptores mecânicos da nasofaringe e da faringe. Trata-se de um grande esforço de curta duração que leva o material da nasofaringe para a faringe, onde pode ocorrer a sua deglutição ou expectoração. Os receptores mecânicos responsáveis pelo reflexo do espirro também são importantes para a deglutição na medida em que inibem a respiração e causam o fechamento da laringe. Por razões anatômicas, somente os neonatos são capazes de respirar e engolir simultaneamente, o que permite uma ingestão mais rápida de nutrientes.

A laringe contém receptores superficiais e profundos. A ativação dos receptores superficiais resulta em apneia, tosse e movimentos expiratórios que protegem o trato respiratório inferior da aspiração de material estranho. Os receptores

profundos estão localizados nos músculos esqueléticos da laringe e controlam a ativação das fibras musculares, como em outros músculos esqueléticos.

Receptores e Reflexos Sensoriais

Três importantes tipos de receptores sensoriais localizados na árvore traqueobrônquica respondem a vários estímulos diferentes, e essas respostas resultam em variações nas propriedades mecânicas dos pulmões, em alterações no padrão respiratório e no desenvolvimento de sintomas respiratórios. A inalação de poeira, de gases nocivos e da fumaça de cigarro estimula os receptores irritantes localizados na traqueia e nas grandes vias aéreas, os quais transmitem informações através das fibras vagais aferentes mielinizadas. A estimulação desses receptores resulta no aumento da resistência das vias aéreas, apneia reflexa e tosse. Esses receptores são conhecidos também como receptores de estiramento pulmonar de adaptação rápida. Os receptores de estiramento pulmonar de adaptação lenta respondem à estimulação mecânica e são ativados pela insuflação dos pulmões. Além disso, esses receptores transmitem informações através das fibras vagais aferentes mielinizadas. O aumento do volume pulmonar nas pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estimula esses receptores de estiramento pulmonar e retarda o início do esforço inspiratório seguinte. Isso explica o longo e lento esforço expiratório nas pessoas afetadas, e é essencial para minimizar a compressão expiratória dinâmica das vias aéreas.

Além disso, os receptores sensoriais especializados localizados no parênquima pulmonar respondem à estimulação química ou mecânica do interstício pulmonar. Denominados receptores justa-alveolares (ou J), esses receptores transmitem o seu estímulo aferente através das fibras vagais C não mielinizadas, e podem ser responsáveis pela sensação de dispneia (falta anormal de ar) e pelos padrões de ventilação rápida e rasa que ocorrem na presença de edema pulmonar intersticial e em alguns estados inflamatórios pulmonares.

Os receptores somáticos estão localizados também nos músculos intercostais, nas articulações das costelas, nos músculos acessórios da respiração e nos tendões, e respondem às variações de comprimento e tensão dos músculos respiratórios. Embora não controlem diretamente a respiração, esses receptores fornecem informações sobre o volume pulmonar e exercem um papel importante no término da inspiração. Eles são especialmente importantes nas pessoas com elevada resistência das vias aéreas e complacência pulmonar reduzida, visto que podem aumentar a força muscular na mesma respirada. Os receptores somáticos ajudam também a minimizar a distorção da parede torácica durante a inspiração em neonatos, que possuem caixa torácica muito complacente.

Exercício

A capacidade de se exercitar depende da capacidade dos sistemas cardíaco e respiratório para aumentar o fornecimento de O_2 para os tecidos e remover o CO_2 do corpo. A ventilação aumenta imediatamente quando o exercício inicia, e esse aumento da ventilação minuto corresponde de forma muito próxima aos aumentos do consumo de O_2 e da produção de CO_2 que acompanham o exercício (Fig. 25.7). A ventilação está linearmente relacionada tanto com a produção de CO_2 quanto com o consumo de O_2 em níveis baixos a moderados (Fig. 25.7). Durante a intensidade máxima de exercício, uma pessoa com um bom condicionamento físico é capaz de atingir um consumo de O_2 de 4 L/minuto com um volume de ventilação minuto de 120 L/minuto, o que equivale a quase 15 vezes mais do que o nível de repouso.

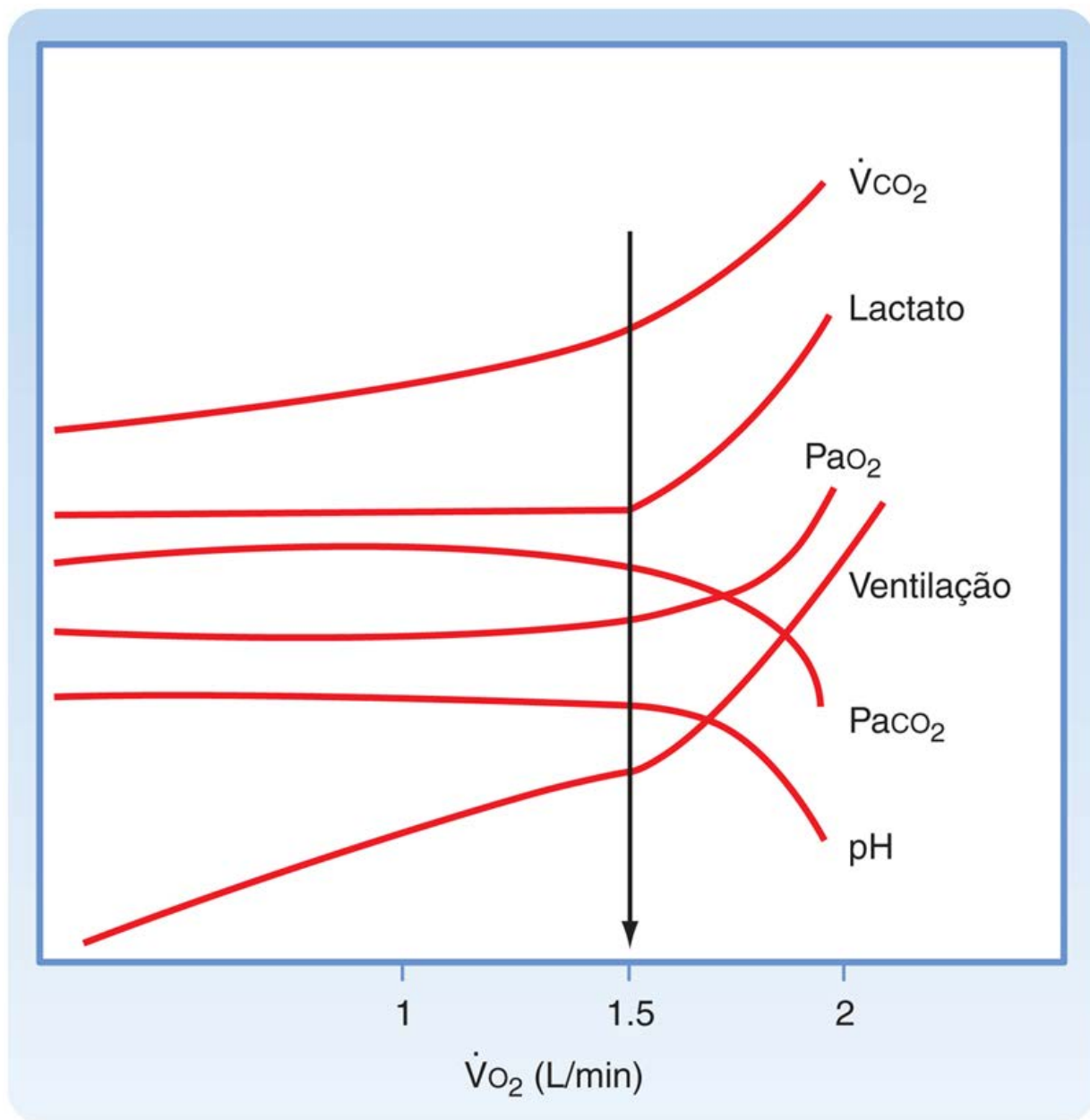


FIG. 25.7 Consumo de Oxigênio ($\dot{V}O_2$) em Função das Variações Metabólicas que Ocorrem durante o Exercício. O limiar anaeróbio (seta) é o ponto em que as variáveis ilustradas se alteram em virtude da acidose láctica. $PaCO_2$, pressão parcial do dióxido de carbono arterial; PaO_2 , pressão parcial do oxigênio arterial; $\dot{V}CO_2$, consumo de dióxido de carbono.

O exercício é notável devido à ausência de alterações significativas na concentração de gases no sangue. Exceto no esforço máximo, as variações da $PaCO_2$ e da PaO_2 são mínimas durante o exercício. O pH arterial permanece dentro dos valores normais durante o exercício moderado. Durante o exercício vigoroso, por outro lado, o pH arterial começa a cair à medida que o ácido láctico é liberado dos músculos durante o metabolismo anaeróbio. Essa redução do pH arterial estimula a ventilação desproporcional em relação ao nível do exercício. O nível de exercício em que se inicia a acidose metabólica (láctica) é denominado limiar anaeróbio (Fig. 25.7).

Anormalidades no Controle da Respiração

O padrão ventilatório pode variar tanto por razões primárias quanto secundárias. Durante o sono, cerca de um terço das pessoas normais apresenta breves episódios de apneia ou hipoventilação sem nenhum efeito significativo sobre a PaO_2 ou a $PaCO_2$. A apneia normalmente dura menos de 10 segundos e ocorre nos estádios mais leves do sono de ondas lentas e do sono de rápidos movimentos oculares (REM). Nas síndromes da apneia do sono, a duração da apneia é anormalmente prolongada e altera a PaO_2 e a $PaCO_2$. Existem duas categorias principais de apneia do sono (Fig. 25.8). A primeira, a apneia obstrutiva do sono (OSA), é a mais comum das síndromes da apneia do sono e ocorre quando as vias aéreas superiores (geralmente a hipofaringe) se fecham durante a inspiração. Embora semelhante ao que ocorre durante o ronco, o processo é mais grave, uma vez que obstrui as vias aéreas e interrompe o fluxo de ar.

Apneia obstrutiva do sono

Fluxo de ar

Pressão
pleural

A

Apneia central do sono

Fluxo de ar

Pressão
pleural

B

FIG. 25.8 As Duas Principais Categorias de Apneia do Sono. A, Na apneia obstrutiva do sono, as oscilações da pressão pleural aumentam à medida que o nível de CO_2 se eleva. A resistência ao fluxo de ar é muito alta em decorrência da obstrução das vias aéreas superiores. B, A apneia central do sono caracteriza-se pela falta de tentativa de respirar, demonstrada pela ausência de oscilações da pressão pleural.

A segunda síndrome da apneia do sono é a apneia central do sono. Essa variante da apneia ocorre quando o drive ventilatório dos motoneurônios respiratórios diminui.



Na clínica

Os históricos clínicos das pessoas com apneia obstrutiva do sono são muito semelhantes. O cônjuge normalmente relata que a pessoa afetada ronca. O ronco torna-se cada vez mais alto e depois cessa, enquanto a pessoa continua a fazer vigorosos esforços respiratórios (Fig. 25.8). Em seguida, a pessoa desperta, adormece novamente e continua o mesmo processo repetidamente durante toda a noite. As pessoas com OSA despertam quando a hipoxemia arterial e a hipercapnia estimulam tanto os quimiorreceptores periféricos quanto os centrais. A respiração é recuperada por um

breve período até que ocorra o evento apneico seguinte. As pessoas com OSA apresentam centenas desses eventos durante a noite, os quais interrompem o sono. A condição envolve complicações como privação de sono, policitemia, insuficiência cardíaca direita (cor pulmonale) e hipertensão pulmonar decorrente de eventos hipóxicos recorrentes. A OSA é comum em pessoas com obesidade e aquelas com complacência excessiva da hipofaringe, edema das vias aéreas superiores e anormalidades estruturais das vias aéreas superiores.

As pessoas com apneia central do sono apresentam repetidos episódios de apneia todas as noites, durante os quais não fazem nenhum esforço respiratório (Fig. 25.8). O grau de hipercapnia e de hipoxemia nas pessoas com apneia central do sono é menor do que naquelas com OSA, podendo ocorrer as mesmas complicações (p. ex., policitemia) quando a condição é recorrente e grave.

A respiração de Cheyne-Stokes é outra anormalidade respiratória caracterizada por variáveis volume corrente e frequência respiratória (Fig. 25.9). Após um período de apneia, o volume corrente e a frequência respiratória aumentam progressivamente durante várias respiradas e depois diminuem gradativamente até que a apneia recomeça. Observa-se esse padrão irregular de respiração em pessoas com doenças do sistema nervoso central, traumatismo craniano e pressão intracraniana elevada. Trata-se de uma condição ocasionalmente presente também em pessoas normais durante o sono em grandes altitudes. O mecanismo subjacente à respiração de Cheyne-Stokes é desconhecido; em algumas pessoas, parece ser causado por um lento fluxo sanguíneo cerebral associado a períodos de esforço ventilatório excessivo e insuficiente em resposta a variações da PCO_2 .

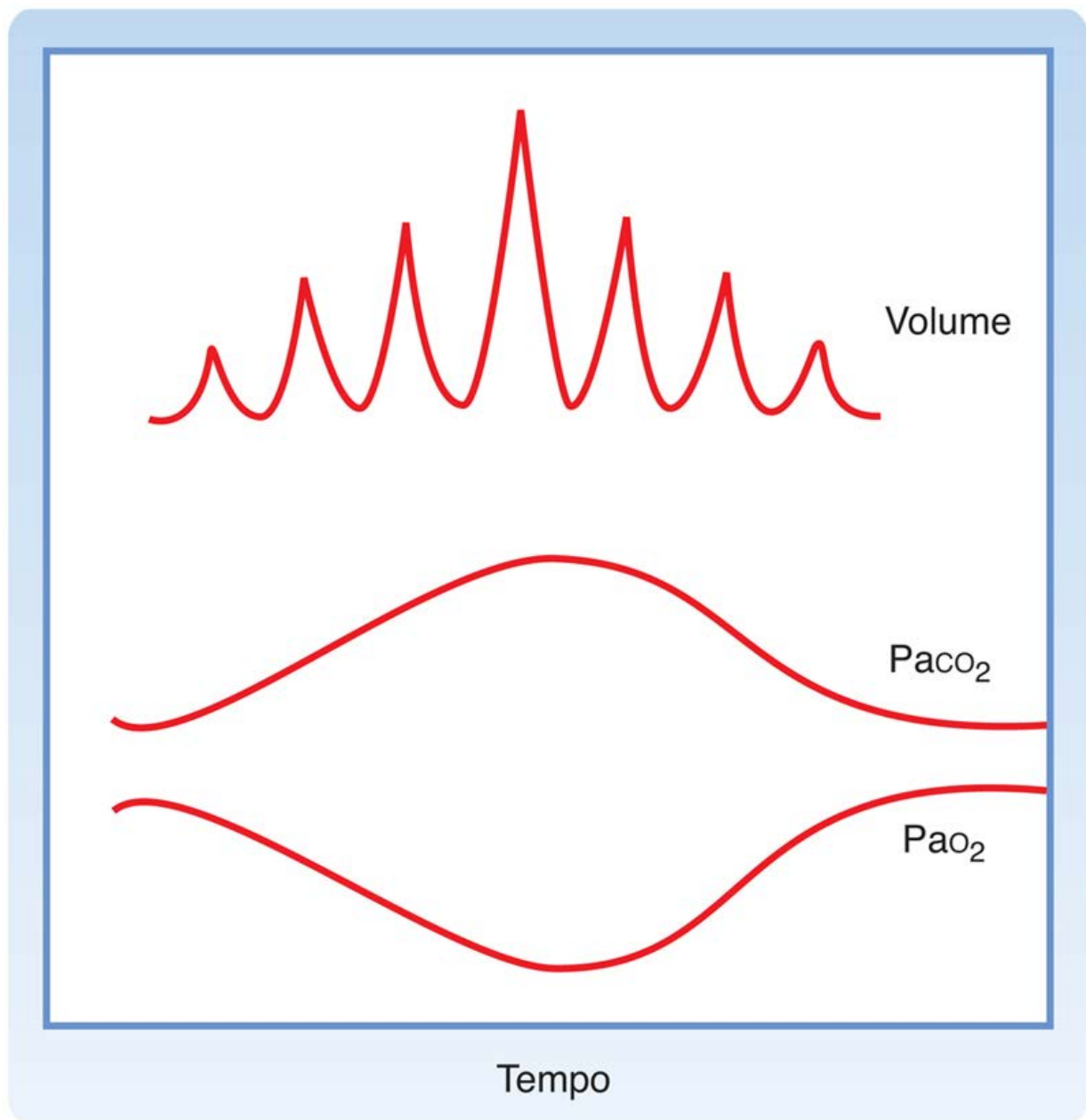


FIG. 25.9 Na Respiração de Cheyne-Stokes, o Volume Corrente e, por Consequência, os Níveis Gasosos no Sangue Arterial Oscilam. Em geral, a respiração de Cheyne-Stokes é sinal de instabilidade vasomotora, especificamente de baixo débito cardíaco. PaCO₂, pressão parcial do dióxido de carbono arterial; PaO₂, pressão parcial do oxigênio arterial.



Na clínica

A hipoventilação alveolar central, também conhecida como mal de Ondine, é uma doença rara em que a respiração voluntária apresenta-se intacta, mas com anormalidades de automaticidade. Trata-se da mais grave das síndromes da apneia central do sono. Consequentemente, as pessoas com hipoventilação alveolar central conseguem respirar, desde que não adormeçam. Para essas pessoas, a ventilação mecânica ou, mais recentemente, o marca-passo diafragmático bilateral (similar ao marca-passo cardíaco), pode salvar-lhes a vida.

A respiração apneustica é outro padrão respiratório anormal caracterizado por períodos sustentados de inspiração separados por breves intervalos de expiração (Fig. 25.10, C). O mecanismo subjacente a esse padrão ventilatório parecer ser a perda das atividades inibitórias da inspiração que resulta no aumento do drive inspiratório. Às vezes, esse padrão acomete pessoas com lesões do sistema nervoso central.

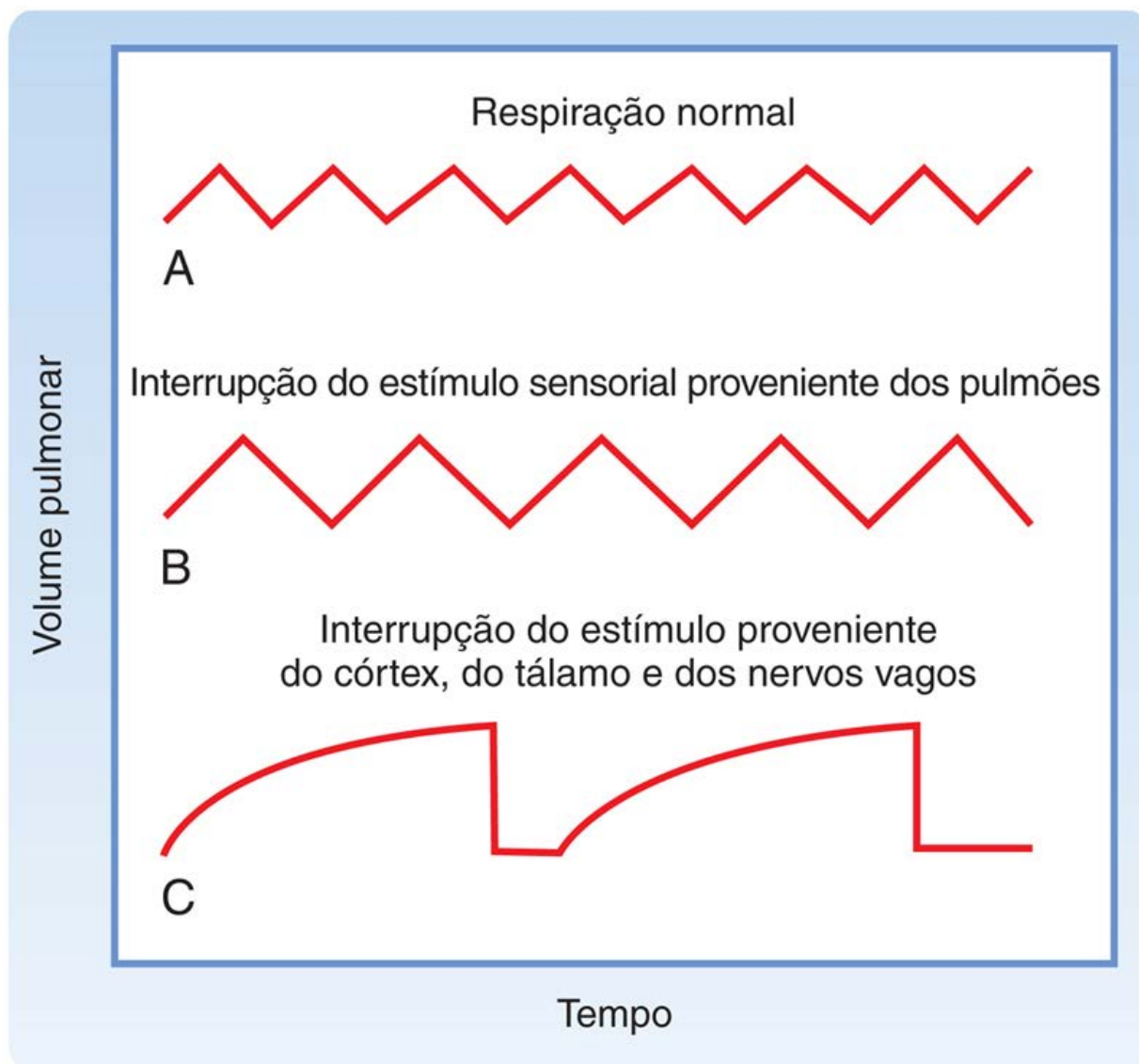


FIG. 25.10 Alguns Padrões Respiratórios. A, Frequência respiratória normal na faixa de 12 a 20 respirações por minuto. B, Quando o estímulo sensorial cessa nos diversos receptores pulmonares (principalmente o estiramento), cada ciclo respiratório prolonga-se e o volume corrente aumenta, de modo que a ventilação alveolar não apresenta alterações significativas. C, Quando os estímulos provenientes do córtex cerebral e do tálamo também são eliminados, juntamente com o bloqueio vagal, a atividade inspiratória prolongada é interrompida após vários segundos por breves expirações (apneus).



Na clínica

A síndrome da morte súbita do lactente (SIDS) é a causa mais comum de morte de recém-nascidos no 1º ano de vida após o período neonatal. Embora a causa da síndrome da morte súbita do lactente seja desconhecida, as anormalidades do controle ventilatório, especialmente na presença de sensibilidade ao CO_2 , já foram implicadas como possível causa. A prática de colocar o recém-nascido para dormir de barriga para cima (o que reduz a possibilidade de reinspiração de CO_2) reduziu radicalmente (mas não eliminou) a taxa de mortalidade decorrente dessa síndrome.

Pontos-Chave

1. O controle ventilatório é composto pelo centro de controle respiratório, pelos quimiorreceptores centrais, pelos quimiorreceptores periféricos e pelos mecanorreceptores pulmonares/nervos sensoriais. A PaCO_2 é o principal fator a influenciar a ventilação.
2. O centro de controle respiratório consiste no grupo respiratório dorsal e no grupo respiratório ventral. A respiração rítmica depende de um drive inspiratório contínuo (tônico) originário do grupo respiratório dorsal e do estímulo expiratório intermitente (fásico) proveniente do cérebro, do tálamo, dos nervos cranianos e dos tratos sensoriais ascendentes da medula espinal. Os quimiorreceptores periféricos e centrais respondem às

variações da PaCO_2 e do pH. Os quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeos e aórticos) são os únicos quimiorreceptores que respondem às variações da PaO_2 .

3. A hipoxia aguda e a hipoxia crônica afetam a respiração de formas diferentes, uma vez que, na hipoxia crônica, os lentos ajustes da $[\text{H}^+]$ do LCR alteram a sensibilidade ao CO_2 .
4. Os receptores irritantes protegem o trato respiratório inferior contra a presença de partículas, vapores químicos e fatores físicos basicamente por indução da tosse. Os receptores J das fibras C presentes nas unidades respiratórias terminais são estimulados pela distorção das paredes alveolares (por congestão ou edema pulmonar).
5. As duas anormalidades clínicas mais importantes da respiração são as apneias obstrutiva e central do sono.
6. A PaO_2 , a PaCO_2 e o pH permanecem dentro dos limites normais durante o exercício moderado; entretanto, durante o exercício vigoroso, o pH cai, estimulando a ventilação, enquanto a PaO_2 e a PaCO_2 permanecem relativamente normais.

Leituras Adicionais

Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25:186–199.

Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:15–25.

Leff AR, Schumacker PT. *Respiratory Physiology: Basics and Applications*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.

Nishino T. Dyspnoea underlying mechanisms and treatment. *Br J Anaesth*. 2011;106:463–474.

Otis AB. A perspective of respiratory mechanics. *J Appl Physiol*. 1983;54:1183–1187.

Sheel AW, Romer LM. Ventilation and respiratory mechanics. *Compr Physiol*. 2012;2:1093–1142.

Wasserman K, Beaver WL, Whipp BI. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*. 1990;81(1 suppl):1114–1130.

Wine JJ. Parasympathetic control of airway submucosal glands: central reflexes and the airway intrinsic nervous system. *Auton Neurosci*. 2007;133:35–54.

Funções Não Fisiológicas dos Pulmões: Defesa do Hospedeiro e Metabolismo

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes perguntas:

1. Descreva os componentes do sistema de depuração mucociliar e o seu papel na remoção de substâncias e particulados xenobióticos.
2. Explique como as características e as propriedades das partículas influenciam a sua deposição e depuração.
3. Compare e contraste os principais mecanismos de deposição de partículas.
4. Compare e contraste as respostas imunes sistêmicas e das mucosas.
5. Descreva as características próprias da imunoglobina A e a razão de sua adequabilidade ao ambiente e à proteção das mucosas.
6. Compare e contraste as células imunes adaptativas e inatas do sistema respiratório.
7. Descreva os diversos processos metabólicos pulmonares.

Além de sua função primária de troca gasosa, os pulmões agem como uma barreira essencial entre o mundo exterior e o interior do corpo exercendo funções de defesa do hospedeiro. Os pulmões são também órgãos ativos no metabolismo de compostos xenobióticos e endógenos.

Defesa do Hospedeiro

Para lidar com a inalação de substâncias estranhas, o sistema respiratório e, em particular, as vias aéreas de condução desenvolveram características estruturais próprias: o sistema de depuração mucociliar e os mecanismos de respostas imunes adaptativas e inatas.

Sistema de Depuração Mucociliar

O sistema de depuração mucociliar protege as vias aéreas de condução mediante o aprisionamento e a remoção de vírus e bactérias patogênicos inalados, além de particulados tóxicos e não tóxicos (p. ex., pólen, cinza, poeira mineral, esporos fúngicos e partículas orgânicas), dos pulmões. Esses particulados são inalados a cada inspiração e devem ser removidos. Os três principais componentes do sistema de depuração mucociliar são duas camadas de fluido, conhecidas como camadas sol (fluido periciliar) e gel (muco), e os cílios, que estão posicionados na superfície das células epiteliais dos brônquios (Fig. 26.1). O material inalado é aprisionado na camada viscoelástica (viscosa) de muco, enquanto o fluido aquoso periciliar permite que os cílios se movimentem livremente e estabeleçam um fluxo ascendente para depurar os particulados dos pulmões. Uma depuração eficaz requer tanto a atividade ciliar quanto o balanceamento adequado entre fluido periciliar e muco.

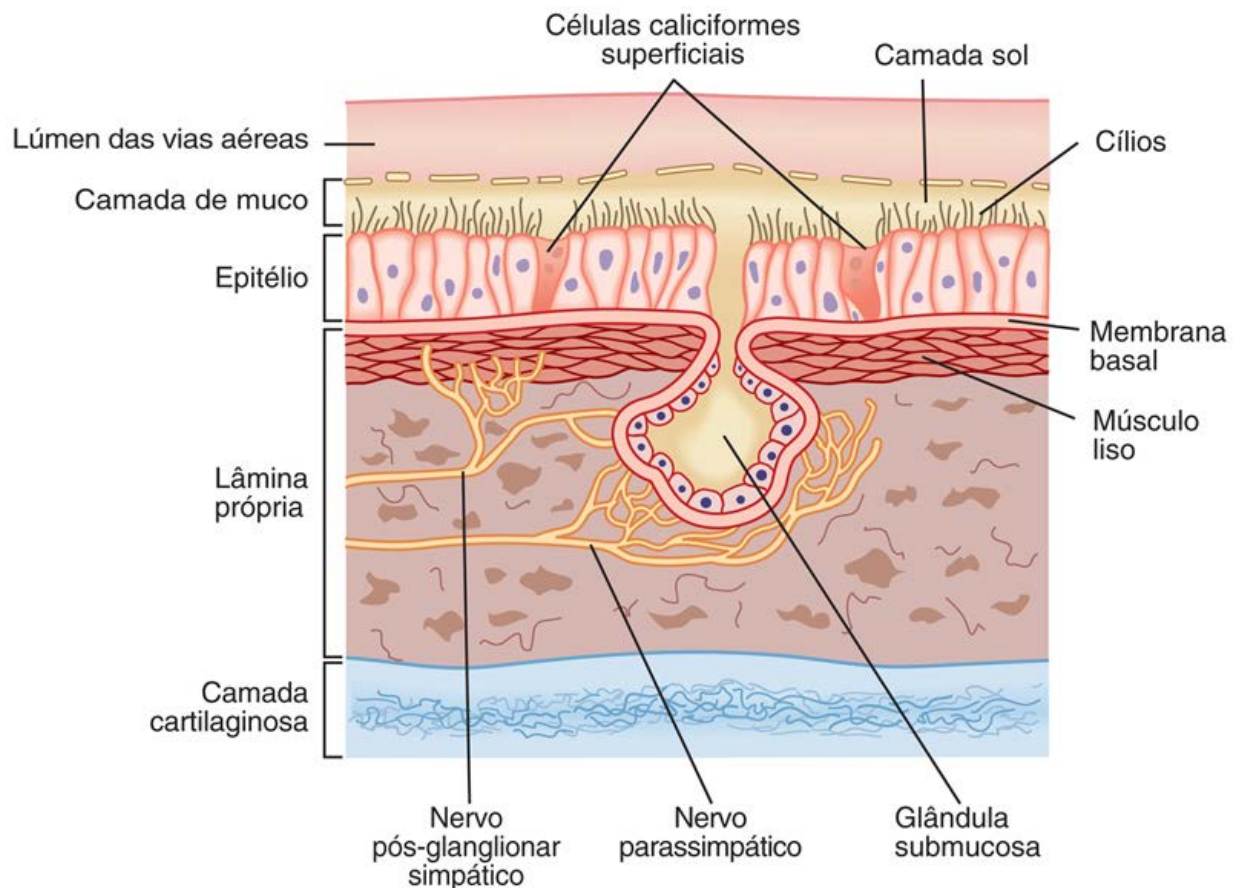


FIG. 26.1 Visão Geral do Revestimento Epitelial e da Inervação da Árvore Traqueobrônquica. Os cílios da célula epitelial residem na camada de fluido periciliar, e a camada de muco está em cima. Intercaladas entre as células epiteliais ciliadas, estão as células secretoras superficiais (caliciformes) e as glândulas submucosas. As fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas descem para as glândulas submucosas e os músculos lisos.

Camada de Fluido Periciliar

A camada de fluido periciliar é composta pelo fluido seroso não viscoso, que é produzido pelas células epiteliais colunares pseudoestratificadas ciliadas que revestem as vias aéreas. Essas células possuem a capacidade de secretar fluidos, um processo mediado pela ativação dos canais de íons de cloreto (Cl^-) do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR) (a secreção de Na^+ segue passivamente entre as células presentes nas junções ocludentes), ou de reabsorver fluidos, um processo mediado pela ativação dos canais epiteliais de sódio (ENaC; a absorção de Cl^- segue passivamente entre as células presentes nas junções ocludentes). A secreção ou a reabsorção de NaCl estabelece temporariamente um gradiente osmótico no epitélio pseudoestratificado que produz a força motriz para o movimento hídrico passivo. O equilíbrio entre a secreção de Cl^- mediada pelo CFTR e a absorção de Na^+ mediada pelo ENaC é regulado por vários hormônios e determina o volume do fluido periciliar, que, no pulmão saudável, tem 5 μm a 6 μm de profundidade, um nível ideal para o batimento rítmico dos cílios e a depuração mucociliar.

Camada de Muco

A camada de muco está sobre a camada de fluido periciliar e consiste em uma complexa mistura de macromoléculas e eletrólitos. Como a camada de muco está em contato direto com o ar, ela aprisiona as substâncias inaladas, inclusive patógenos. A camada de muco é constituída predominantemente de água (95% a 97%), tem 5 μm a 10 μm de espessura e é descontínua (i. e., forma ilhas de muco). O muco tem baixa viscosidade e alta elasticidade, e é composto por glicoproteínas com grupos de oligossacarídeos ligados a um esqueleto proteico. As pessoas saudáveis produzem aproximadamente 100 mL de muco por dia.



Na clínica

A fibrose cística (FC) é a doença hereditária letal mais comum entre pessoas brancas. Trata-se de uma doença autossômica recessiva causada por mutações do gene CFTR. A FC caracteriza-se por infecção pulmonar bacteriana crônica, declínio progressivo da função pulmonar e morte prematura por volta dos 38 anos de idade. Mais de 1.000 mutações do gene CFTR já foram descritas, mas 70% das pessoas afetadas apresentam uma deleção de fenilalanina no códon 508 (ΔF508 -CFTR) em pelo menos um alelo. Essa mutação resulta na ausência de secreção de Cl^- e no aumento da reabsorção de Na^+ mediada pelo ENaC, que, por sua vez, resulta na redução do volume do fluido periciliar.

Um estudo detalhado das diferentes mutações do CFTR levou ao conhecimento de diversos fenótipos relacionados à doença, alguns associados à doença mais leve e outros à doença mais grave. Desde a década de 1980, as pesquisas têm elucidado como muitas das mutações comuns do gene CFTR causam fibrose cística, o que proporcionou o desenvolvimento de fármacos que têm por alvo mutações específicas e reverterem a redução progressiva da função pulmonar. Por exemplo, em uma mutação (G551D-CFTR, que afeta $\approx 5\%$ dos pacientes com FC), o canal de Cl^- CFTR alcança a membrana plasmática das células epiteliais das vias aéreas, mas não secreta Cl^- . Por intermédio da medicina de precisão, um fármaco, o ivacaftor (Kalydeco), demonstrou estimular a secreção de Cl^- via G551D-CFTR, melhorando, desse modo, a função pulmonar e reduzindo a taxa de progressão da doença. Quando os alelos são homozigotos para a mutação ΔF508 -CFTR (que afeta $\approx 50\%$ dos pacientes com fibrose cística), o canal de Cl^- CFTR não alcança a membrana plasmática das células epiteliais das vias aéreas.

Em 2015, a U.S. Food and Drug Administration aprovou um tratamento medicamentoso com a combinação lumacaftor/ivacaftor (Orkambi), que demonstrou corrigir o defeito genético, aumentar a quantidade de ΔF508 -CFTR na membrana plasmática e melhorar o transporte de Cl^- . Clinicamente, tanto o ivacaftor quanto a combinação lumacaftor/ivacaftor demonstraram melhorar significativamente a função pulmonar e reduzir a taxa de declínio da função pulmonar.

Quatro tipos de células contribuem para a quantidade e a composição da camada de muco: as células caliciformes e as células de Clara do epitélio traqueobrônquico, e as células mucosas e as células serosas contidas nas glândulas traqueobrônquicas submucosas. As células caliciformes, também conhecidas como células secretoras superficiais, constituem aproximadamente 15% a 20% do epitélio traqueobrônquico e são encontradas na árvore traqueobrônquica até a 12ª divisão. Em muitas doenças respiratórias, as células caliciformes aparecem mais abaixo na árvore traqueobrônquica; consequentemente, as vias aéreas menores ficam mais suscetíveis à obstrução por tamponamento mucoso. As células caliciformes secretam glicoproteínas neutras e ácidas ricas em ácido siálico em resposta a estímulos químicos. Na presença de infecção ou fumaça de cigarro, ou em pacientes com bronquite crônica, as células caliciformes aumentam em tamanho e número, estendem-se acima da 12ª divisão da árvore traqueobrônquica e secretam abundantes quantidades de muco. As lesões e as infecções aumentam a viscosidade do muco secretado pelas células caliciformes, o que reduz a depuração mucociliar das partículas e patógenos inalados.

As glândulas traqueobrônquicas submucosas estão presentes onde quer que haja cartilagem nas regiões superiores das vias aéreas de condução e secretam água, íons e muco para o interior do lúmen das vias aéreas através de um ducto ciliado (Fig. 26.1). Embora tanto as células mucosas quanto as células serosas secretem muco, a sua estrutura celular e a composição do muco são bem diferentes (Tabela 26.1). Em várias doenças pulmonares, incluindo a bronquite crônica, o número e o tamanho das glândulas submucosas aumentam, o que resulta no aumento da produção, em alterações na composição química do muco (i. e., aumento da viscosidade e redução da elasticidade) e na formação de tampões de muco que obstruem as vias aéreas. A secreção de muco pelas glândulas traqueobrônquicas submucosas é estimulada por compostos parassimpáticos (colinérgicos), como a acetilcolina e a substância P, e inibida por compostos simpáticos (adrenérgicos), como a norepinefrina e o polipeptídeo intestinal vasoativo. Os mediadores inflamatórios locais, como a histamina e os metabólitos de ácido araquidônico, também estimulam a produção de muco.

Tabela 26.1

Propriedades das Células Serosas e Mucosas da Glândula Submucosa

Propriedade	Células Serosas	Células Mucosas
Localização	Extremo distal	Intermediária a distal
Grânulos	Pequenos, eletrodensos	Grandes, eletrolucentes
Glicoproteínas	Neutras	Ácidas
	Lisozima, lactoferrina	
Hormônios	Alfa-adrenérgicos > beta-adrenérgicos	Beta-adrenérgicos > alfa-adrenérgicos
Receptores	Muscarínicos	Muscarínicos
Degranulação	Alfa-adrenérgica	Beta-adrenérgica
	Colinérgica	Colinérgica
	Substância P	

As células de Clara, localizadas no epitélio dos bronquíolos, também contribuem para a composição do muco por meio da secreção de um material não mucinoso que contém carboidratos e proteínas. Essas células exercem um papel importante na regeneração brônquica após uma lesão.

Células Ciliadas e Cílios

Como vimos anteriormente, o trato respiratório no nível dos bronquíolos é revestido por um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado (Fig. 26.1). Essas células mantêm o nível do fluido periciliar no qual os cílios e o sistema de transporte mucociliar funcionam. O muco e as partículas inaladas são removidos das vias aéreas pelo batimento rítmico dos cílios. Cada célula epitelial das vias aéreas contém aproximadamente 250 cílios, cada um com 2 μm a 5 μm de comprimento. Os cílios são compostos por nove pares microtubulares que circundam dois microtúbulos centrais, que são mantidos juntos por braços de dineína, conectores de nexina e estruturas radiais. O par central de microtúbulos contém adenosinatrifosfatase (ATPase), responsável pelo batimento contrátil de cada cílio. Os cílios batem com uma oscilação coordenada em um ritmo ondulante e bifásico característico chamado metacronismo; executam cerca de 1.000 batimentos por minuto, e cada batimento consiste em uma batida vigorosa para a frente e uma batida lenta de retorno, ou batida de recuperação.



Ao nível celular

O escarro é muco expectorado. Entretanto, além do muco, o escarro contém proteínas séricas, lipídios, eletrólitos, Ca^{++} , DNA de glóbulos brancos degenerados (coletivamente conhecido como secreções brônquicas), e secreções extrabrônquicas que englobam as secreções nasais, orais, linguais, faríngeas e salivares. A cor do escarro está muito mais relacionado com o tempo de permanência desse material no trato respiratório inferior do que com a presença de infecção. Embora não associado exatamente ao diagnóstico de doença, a cor do escarro pode ser esclarecedora no sentido de ajudar no diagnóstico e determinar o estágio da doença. O muco tem muitas cores: branco, amarelo, verde, vermelho, rosado, marrom, cinza e preto. Geralmente, a coloração se deve ao tipo de célula presente nas vias aéreas (células inflamatórias, como os neutrófilos ou os eosinófilos, ou glóbulos vermelhos) e ao tempo que elas lá permaneceram. O muco fino transparente ou branco turvo é considerado normal; entretanto, se a quantidade e a densidade aumentarem, pode ser sinal inicial de infecção. O muco branco e grosso pode ser a única característica identificável de doença do refluxo gastroesofágico causada pelo refluxo de suco gástrico para as vias aéreas. A coloração amarelada ou esverdeada do muco é atribuída à presença e à decomposição de neutrófilos e eosinófilos nas doenças infecciosas e alérgicas. O amarelo normalmente está associado a uma doença mais aguda (infecção, alergia), enquanto o verde indica um estágio mais crônico com a presença de bactérias (bronquite crônica, bronquiectasia, fibrose cística e abscesso pulmonar). O muco vermelho indica a presença de glóbulos vermelhos nas vias aéreas e está associado a pneumonia pneumocócica, câncer de pulmão, tuberculose e embolia pulmonar. O muco rosado normalmente está associado à decomposição de eosinófilos em pessoas com alergias. O muco cinza, marrom ou preto geralmente está associado ao fumo de cigarro ou de maconha, ao uso de cocaína, à poluição do ar (ambiente do local de trabalho, como minas carboníferas) e a sangue velho.

Quando os cílios batem vigorosamente para a frente, suas pontas estendem-se para cima e penetram a camada de muco viscoso, movendo o muco e as partículas nele aprisionadas. Quando realizam o movimento oposto, os cílios liberam o muco e retornam totalmente para dentro da camada sol. Os cílios da nasofaringe batem na direção que impulsiona o muco para a faringe, enquanto os cílios presentes na traqueia impulsionam o muco para cima em direção à faringe, onde é engolido.

Deposição e Depuração de Partículas

Em geral, a deposição de partículas nos pulmões depende do tamanho, densidade e forma da partícula; da distância que ela tem que percorrer; da velocidade do fluxo de ar; e da umidade relativa do ar. Os quatro principais mecanismos de deposição são impactação, sedimentação, interceptação e movimento browniano. As características e as propriedades das partículas que influenciam o mecanismo de deposição encontram-se relacionadas na Tabela 26.2. Em geral, partículas com mais de 10 μm depositam-se nas passagens nasais por impactação e não penetram no trato respiratório inferior. Partículas com 2 μm a 10 μm depositam-se no trato respiratório inferior predominantemente por impactação inercial em pontos de fluxo de ar turbulento (i. e., nasofaringe, traqueia e brônquios) e na bifurcação das vias aéreas, uma vez que a tendência dessas partículas a se movimentarem em linha reta as impede de fazer mudanças rápidas de direção. Nas áreas mais distais, onde o fluxo de ar é mais lento, partículas menores (0,2 μm a 2 μm) depositam-se na superfície por sedimentação por ação da gravidade. No caso das substâncias com formas alongadas (p. ex., amianto, sílica), o mecanismo de deposição é a interceptação. O centro de gravidade das partículas alongadas é compatível com o fluxo de ar; no entanto, quando a extremidade distal da partícula entra em contato com uma célula ou com a camada de muco, a deposição é facilitada. Partículas com menos de 0,2 μm depositam-se nas vias aéreas menores e nos alvéolos, e são influenciadas principalmente pelo seu coeficiente de difusão e pelo movimento browniano. Diferentemente da deposição das partículas maiores nas vias aéreas superiores, a densidade das partículas não influencia a difusão dessas partículas menores, e a deposição é maior quando o tamanho é reduzido. Essas partículas menores entram em contato com o epitélio alveolar, onde os cílios e o sistema de transporte mucociliar não existem; conseqüentemente, elas são removidas pela atividade fagocitária dos macrófagos alveolares ou pela absorção ao interstício, com subsequente depuração por drenagem linfática. Embora a

maioria dos macrófagos alveolares ocupe posição adjacente ao epitélio dos alvéolos, alguns estão localizados nas vias aéreas terminais e no espaço intersticial.

Tabela 26.2

Características da Deposição de Partículas

Método de Deposição	Tamanho da Partícula (μm)	Local de Deposição	Fluxo de Ar	Fatores Determinantes
Impactação	>10	Passagens nasais	Rápido	Tamanho, densidade
	2 a 10	Faringe nasal	Rápido	Tamanho, densidade
Sedimentação	0,2 a 2,0	Vias aéreas distais	Lento	Tamanho, densidade, diâmetro
Intercepção (ou intercepção)	NA	NA	Lento	Forma (alongada)
Movimento browniano	<0,2	Vias aéreas menores	Lento	Coefficiente de difusão (não densidade)

NA, não se aplica

Nas vias aéreas de condução, o sistema de depuração mucociliar transporta as partículas depositadas dos bronquíolos terminais para as vias aéreas principais, onde elas são expelidas por meio da tosse e expectoração ou engolidas. As partículas depositadas podem ser removidas em minutos a horas. Na traqueia e nos brônquios principais, a taxa de depuração de partículas é de 5 $\mu\text{m}/\text{minuto}$ a 20 $\mu\text{m}/\text{minuto}$, mas ela é mais lenta nos bronquíolos (0,5 $\mu\text{m}/\text{minuto}$ a 1 $\mu\text{m}/\text{minuto}$). Em geral, quanto mais tempo o material inalado permanecer nas vias aéreas, maior será a probabilidade de provocar lesão pulmonar. A região que se estende dos bronquíolos terminais aos alvéolos é desprovida de células ciliadas e é considerada o “calcanhar de Aquiles” desse sistema altamente eficaz. O ritmo relativamente lento de depuração das partículas nessa área, um processo mediado pelos macrófagos, torna essa unidade respiratória o local mais comum para muitos tipos de doença pulmonar ocupacional.



Na clínica

Em algumas doenças pulmonares – por exemplo, aquelas causadas pela inalação de partículas de sílica (silicose) ou partículas de poeira de carvão (pneumoconiose, a doença do “pulmão preto” dos mineradores de carvão) –, os macrófagos alveolares fagocitam as partículas, mas não conseguem destruí-las, e os macrófagos acabam morrendo. Os macrófagos alveolares localizam e concentram as partículas na região do “calcanhar de Aquiles” do pulmão. Essas partículas não são removidas por depuração mucociliar e acabam entrando no interstício pulmonar. A resposta inflamatória que se segue resulta em uma lesão granulomatosa por fibrose, uma doença pulmonar restritiva. A silicose e a pneumoconiose são exemplos clássicos de doenças causadas por exposição ao ambiente de trabalho. A maior conscientização em relação à causa dessas doenças e à melhoria dos ambientes de trabalho têm levado à redução da incidência desses tipos de doenças pulmonares.

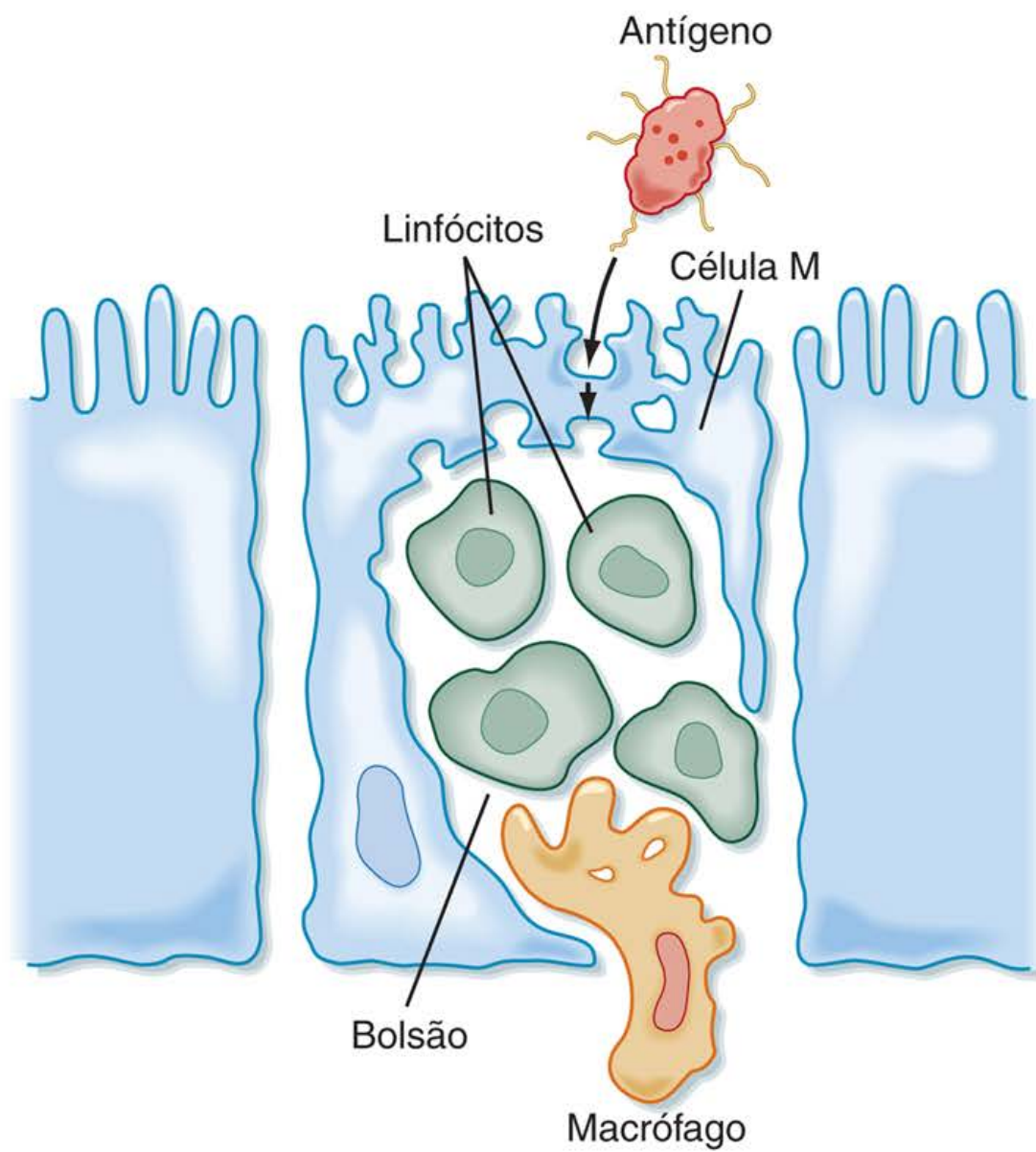
Sistema Imune das Mucosas: Imunidades Adaptativa e Inata

Sistema Imune das Mucosas

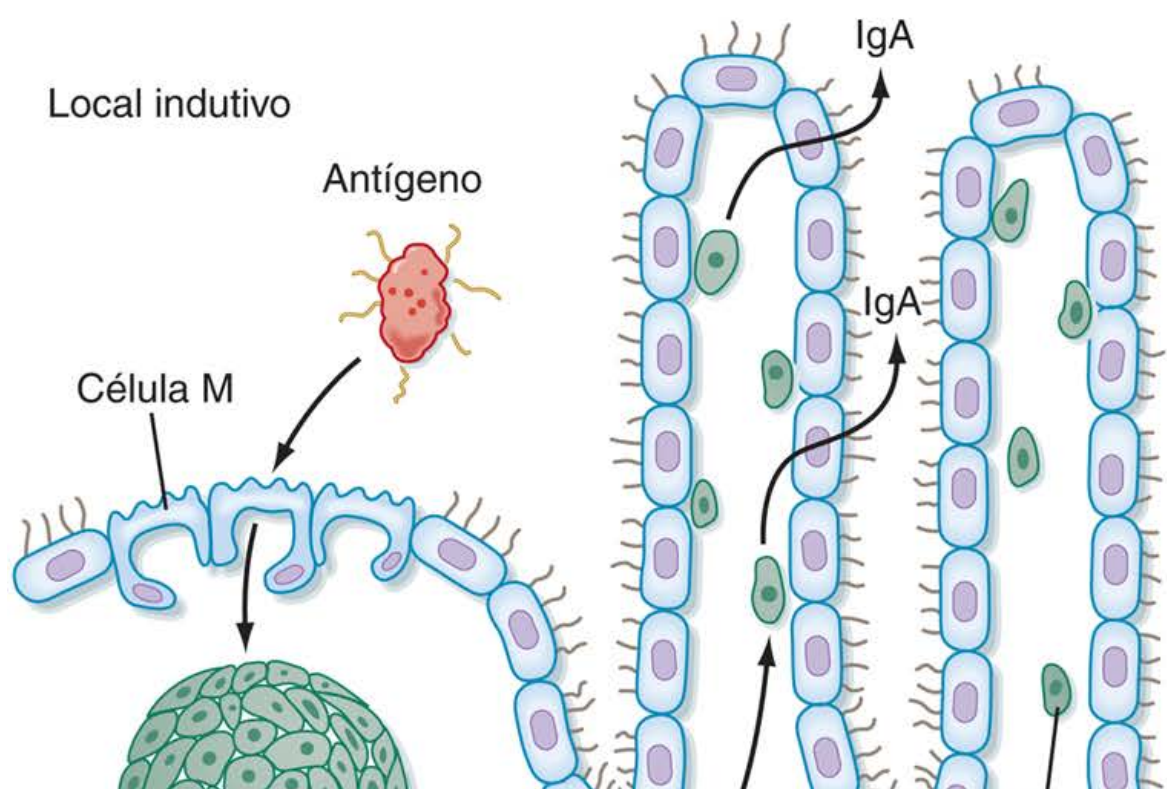
Nos tecidos não mucosos (p. ex., baço, fígado, rins), a defesa primária do corpo é a clássica resposta imune adaptativa pró-inflamatória específica de antígeno orquestrada nos linfonodos drenantes locais com fluxos linfáticos aferente e eferente. As principais células da imunidade adaptativa presentes no sistema imune sistêmico são os linfócitos T com receptores de células T alfa/beta (células T $\text{TCR}\alpha\beta$) para o reconhecimento de antígenos específicos e as células B plasmáticas que sintetizam anticorpos de imunoglobina M (IgM) e imunoglobina G (IgG) ligantes do complemento, o que pode induzir inflamação. Entretanto, os tecidos mucosos (i. e., aqueles dos sistemas respiratório, gastrointestinal e urinário, bem como dos olhos, nariz, garganta e boca) devem constantemente fazer a distinção entre o que é prejudicial e o que não é e, embora protetora, a inflamação normalmente altera os processos fisiológicos normais e não é desejável, a menos que seja absolutamente necessária. Consequentemente, os tecidos mucosos desenvolveram mecanismos de defesa especializados “não inflamatórios” que constituem a base do sistema imune das mucosas e podem operar de modo independente do sistema imune sistêmico. O sistema imune mucoso contém tanto células linfoides inatas especializadas (macrófagos, células exterminadoras naturais [natural killers], células dendríticas [DC]) quanto linfócitos T adaptativos com receptores de células T gamma/delta (células T $\text{TCR}\gamma\delta$) e células B plasmáticas que sintetizam imunoglobina A (IgA), um anticorpo não

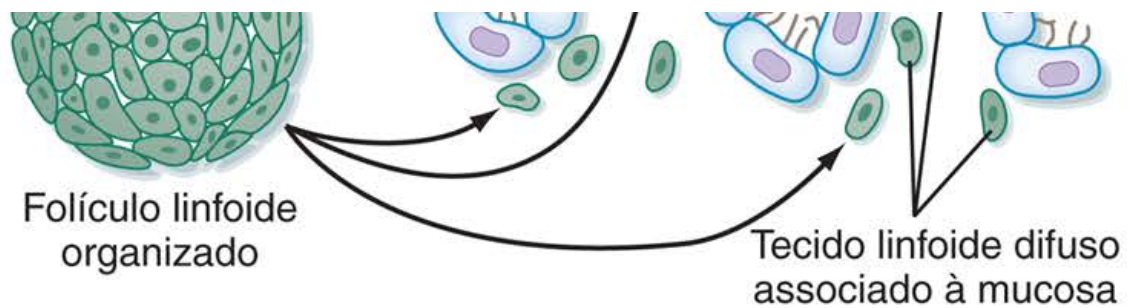
convencional ligante do complemento. Essas respostas inatas e peculiarmente adaptativas podem impedir ou limitar as respostas a agentes estranhos não patológicos e ao mesmo tempo eliminar com pouca ou nenhuma inflamação agentes/substâncias patológicos. Além disso, se esse sistema de defesa da linha de frente falhar ou for desprezado, os pulmões possuem um sistema clássico de reposta imune adaptativa em que a drenagem linfática se faz através do linfonodo mediastinal localizado na região superior da cavidade torácica, adjacente à bifurcação principal dos pulmões direito e esquerdo.

Uma característica distinta do sistema imune das mucosas é que os antígenos são processados através de agregados linfoides, e não de linfonodos verdadeiros. Diferentemente dos linfonodos verdadeiros, que têm fluxos linfáticos aferente e eferente, os agregados linfoides têm apenas a drenagem aferente de material para o agregado sem fluxo eferente. Geralmente, essa rede de órgãos linfoides é conhecida como tecido linfoide associado à mucosa (MALT); no trato gastrointestinal, como tecido linfoide associado ao intestino (GALT); e nos pulmões, como tecido linfoide associado aos brônquios (BALT; [Fig. 26.2](#)). O BALT está presente nas vias aéreas de condução, onde o epitélio é composto principalmente por células ciliadas com um consistente fluxo de muco. Entretanto, uma característica interessante do BALT é que o seu epitélio das vias aéreas não é ciliado e é conhecido como linfoepitélio, que produz uma interrupção no fluxo de muco (como um dreno) e permite que as substâncias/particulados sejam processados no agregado linfoide (ou folículo).



A





B

FIG. 26.2 Ilustração do Tecido Linfóide Associado aos Brônquios (BALT)/Tecido Linfóide Ectópico Terciário (TEL), Células M e Síntese de Imunoglobina A (IgA). A, As células M localizadas no epitélio mucoso englobam o antígeno no lúmen e o transportam para ser processado nos bolsões submucosos de células linfóides livremente organizados, predominantemente linfócitos e macrófagos (TEL). B, Diagrama de uma membrana mucosa mostrando a secreção de anticorpos IgA em resposta ao antígeno englobado pelas células M. As células B ativadas diferenciam-se em células plasmáticas produtoras de IgA (linfócitos) e migram do folículo linfóide densamente organizado (no tecido linfóide associado aos brônquios [BALT]) para a submucosa próxima, onde secretam IgA.

Aparentemente, existe uma comunicação entre os tecidos mucosos e essa sensibilização através de um órgão é transposta para todos os tecidos MALT/BALT através de uma rede de drenagem linfática. O sistema imune sistêmico e o MALT/BALT podem funcionar de modo independente um do outro, e o fato de um ser sensibilização pode não se estender ao outro. Isso pode servir como um mecanismo de defesa na medida em que limita a sensibilização apenas ao tecido mucoso. Os linfócitos também se aglutinam em menor número e densidade no tecido linfóide ectópico terciário (TEL), no qual eles também podem processar antígenos (Fig. 26.2, A). Outra característica proeminente é a existência de uma difusa rede submucosa e intraepitelial de linfócitos solitários e células linfóides inatas espalhadas por todo o trato respiratório. Como as partículas inaladas encontram-se amplamente dispersas por todo o trato respiratório, cada tipo de célula e tecido linfóide (BALT, TELT e linfócitos solitários) desempenha um papel importante e único na defesa geral dos pulmões.

Células Linfóides Adaptativas Especializadas

Células Plasmáticas Produtoras de Imunoglobina A

Uma das características especializadas do MALT, do GALT e do BALT é um sistema próprio de anticorpos no qual são utilizadas as características especializadas do anticorpo IgA (cadeia J não fixadora do complemento para transporte, e a estrutura dimérica para proporcionar estabilidade no lúmen das vias aéreas). Nas áreas submucosas, as células plasmáticas sintetizam e secretam a IgA, que migra para a superfície submucosa das células epiteliais e se liga a uma proteína receptora de superfície, a imunoglobina polimérica (poli-Ig; Fig. 26.3). O receptor poli-Ig auxilia na pinocitose da IgA na célula epitelial e na sua secreção no lúmen das vias aéreas. Durante a exocitose do complexo IgA, a poli-Ig é enzimaticamente clivada e uma porção dela, a parte secretora, permanece associada ao complexo. A parte secretora permanece ligada ao complexo IgA nas vias aéreas e ajuda a protegê-la da clivagem proteolítica. O complexo imune do antígeno IgA não liga o complemento da mesma maneira clássica que os outros complexos imunes, razão pela qual as suas propriedades pró-inflamatórias são limitadas. O sistema de anticorpos IgA é muito eficaz para ligar particulados e vírus de modo a formar um grande complexo, que promove a remoção desses elementos por meio do sistema de depuração mucociliar antes que eles invadam as células epiteliais.

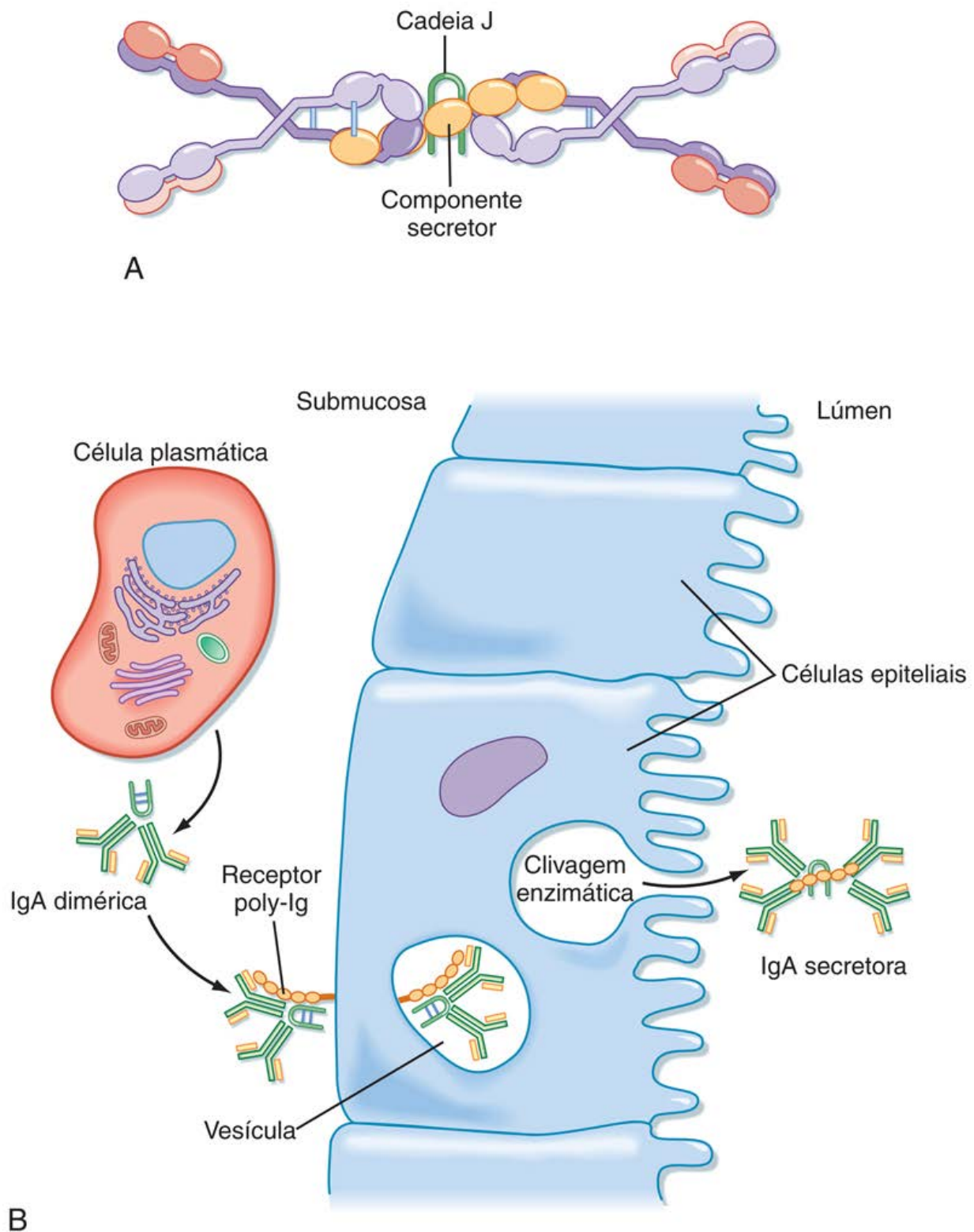


FIG. 26.3 Estrutura e Formação da Imunoglobina Secretora A (IgA). A, A IgA secretora consiste em pelo menos duas moléculas de IgA covalentemente ligadas através da cadeia J e covalentemente associadas ao componente secretor. O componente secretor contém cinco domínios semelhantes à imunoglobina e está conectado à IgA dimérica por meio de uma ligação a uma cadeia pesada de IgA. B, A IgA secretora é formada durante o transporte por meio das células epiteliais. Poli-Ig, imunoglobina polimérica.

Linfócitos T com Receptores de Células T Gamma/Delta

A maioria dos linfócitos T imunes adaptativos clássicos é de células $CD3^+$ com TCR compostos por cadeias α e β (células T $TCR\alpha\beta$). Essas células amadurecem no timo e saem principalmente para os linfonodos e o baço. A ativação clássica das células $TCR\alpha\beta$ requer o processamento/apresentação antigênicos, normalmente através do complexo principal de histocompatibilidade, em uma célula dendrítica (DC) para induzir uma resposta inflamatória. Os linfócitos T $CD3^+$ com TCRs que expressam as cadeias γ e δ (células T $TCR\gamma\delta$) também amadurecem no timo, mas a maioria dessas células sai para os tecidos mucosos (i. e., pulmões, intestinos e pele) e constituem apenas uma minoria das células T presentes no sangue periférico e nos tecidos linfoides sistêmicos. As células T $TCR\gamma\delta$, geralmente conhecidas como linfócitos intraepiteliais,

localizam-se preferencialmente nas áreas submucosas e no epitélio, e são consideradas uma primeira linha de defesa das superfícies epiteliais.

Ao contrário das células T TCR $\alpha\beta$, a ativação antigênica clássica das células T TCR $\gamma\delta$ não requer o processamento ou apresentação antigênica por células dendríticas (DC). Vale notar que as células T TCR $\gamma\delta$ já demonstraram ser capazes de responder ao antígeno com uma resposta celular inata por meio de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, descritos mais adiante neste capítulo) ou, em algumas circunstâncias, com uma resposta clássica das células T TCR $\alpha\beta$. Não se sabe ao certo se essa variação na resposta se deve à presença de subpopulações de células T TCR $\gamma\delta$ ou à plasticidade (alterações) da mesma célula. Por expressarem essa peculiar dualidade, essas células são consideradas um elo entre as respostas imunes adaptativa e inata. Além disso, as células TCR $\gamma\delta$ podem responder imediatamente ao antígeno e geralmente não demonstram memória. Ao contrário da típica resposta pró-inflamatória das células T TCR $\alpha\beta$, as células T TCR $\gamma\delta$ podem oferecer proteção sem induzir inflamação. As células T TCR $\gamma\delta$ já demonstraram expandir-se em resposta a infecções virais e bacterianas, como também sintetizar citocinas pró-inflamatórias (interleucina [IL]-17, interferon [IFN]- γ) ou citocinas reguladoras/supressoras (fator beta de transformação do crescimento [TFG β], gene 3 de ativação de linfócitos). As células T TCR $\gamma\delta$ também suprimem a resposta da imunoglobina E (IgE) ao antígeno inalado, posteriormente evitando a inflamação induzida por alérgenos.

Células Linfoides Inatas Especializadas

As células linfoides inatas (ILC) geralmente se enquadram em quatro categorias: células T TCR $\gamma\delta$, células dendríticas, macrófagos, células exterminadoras naturais (NK) e subpopulações de cada uma (Tabela 26.3). As ILCs são diferentes das células imunes adaptativas por sua falta de especificidade “antigênica” para os agentes ofensores e por sua capacidade de distinguir entre o que é próprio (self) e aquilo que não o é (non-self) por meio do reconhecimento dos PAMPs presentes nos patógenos. Como a maioria das substâncias inaladas não é de natureza patogênica, o corpo desenvolveu um sistema de reconhecimento especializado para identificar substâncias e organismos patogênicos nocivos. Em vez de reconhecer antígenos específicos, esse sistema permite distinguir material próprio (self) daquele que não o é (non-self) por meio do reconhecimento dos PAMPs presentes nos organismos/substâncias patogênicos, que são então reconhecidos por uma família de receptores denominados receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), presentes nas células de defesa do hospedeiro (i. e., ILCs). Os PAMPs são características distintivas comuns presentes em muitos patógenos e são compostos por peptidoglicanos, lipopolissacarídeos e DNA 5'-C-fosfato-G-3' (CpG) não metilado, que se liga aos seus respectivos PRRs nas ILCs. Existem duas classificações principais para os PRRs: receptores do tipo toll (TLRs), expressos principalmente nas superfícies celulares; e receptores com domínio de oligomerização de nucleotídeos (NOD), expressos intracelularmente no citoplasma das ILCs. Essas duas vias ativam o fator nuclear κ B (NF κ B), um fator de transcrição que estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias, bem como de interferons do tipo I (IFN- α e IFN- β). Os TLRs constituem uma família de proteínas transmembranares com diferentes graus de especificidade para os diversos patógenos. O TLR-2 é específico para ácidos lipoteicoicos associados a bactérias gram-positivas, enquanto o TLR-4 é específico para lipopolissacarídeos (endotoxina), um produto das bactérias gram-negativas. Nos pulmões, as células epiteliais dos brônquios, os macrófagos, as células dendríticas, os mastócitos, os eosinófilos e as células epiteliais alveolares do tipo II expressam tanto o TLR-2 quanto o TLR-4. Outros TLRs são específicos para vírus: o TLR-3 liga-se aos vírus de RNA de cadeia dupla, enquanto o TLR-7 e o TLR-8 ligam-se aos vírus de RNA de cadeia simples. As células NK expressam TLR-3, TLR-7 e TLR-8, enquanto as DCs plasmocitoides, os eosinófilos e as células B expressam o TLR-7. Várias células fagocitárias e DCs presentes nos pulmões e em outros tecidos mucosos também expressam TLRs. Portanto, além das células fagocitárias clássicas, as células brônquicas e as células epiteliais alveolares exercem um papel ativo na defesa do hospedeiro por meio do elo PAMP-PRR.

Tabela 26.3

Células Imunes Inatas e Adaptativas do Sistema Respiratório

Tipo de Célula	Localização	Função
Células Linfoides Inatas		
Linfócitos T com cadeias TCR $\gamma\delta$	Intraepitelial, submucosa	Reconhecimento seletivo de antígenos Imunorregulação (redução da IgE)
Células dendríticas	Difusas no interstício pulmonar	
– Convencionais		Manifestação antigênica Imunorregulação (tolerância)
– Plasmacitoides		Antiviral
Macrófagos alveolares	Alvéolos e ductos alveolares	Fagocitose
Macrófagos	Difusas no interstício pulmonar, BALT e TELT	
– Células M-1		Fagocitose, citocinas pró-inflamatórias
– Células M-2		Fagocitose, citocinas supressoras
Células NK	Difusas no interstício pulmonar	Citotoxicidade Imunorregulação (tolerância)
Células iNKT	Difusas no interstício pulmonar	Imunorregulação (citocinas, IL-10, IFN- γ)
Células Imunes Adaptativas		
Linfócitos T com cadeias TCR $\alpha\beta$	Submucosa, BALT, TELT	Imunidade adaptativa específica Pró-inflamatória (citocinas Th1/Th2)
Linfócito B	Submucosa, BALT, TELT	Síntese de anticorpos IgM, IgG, IgA e IgE

BALT, tecido linfóide associado ao brônquio; IFN- γ , interferon γ ; IgA, IgE, IgG e IgM, imunoglobulinas A, E, G e M; IL-10, interleucina 10; iNKT, células assassina natural T invariante; NK, célula assassina natural; TCR, receptor de células T; TELT, tecido linfóide ectópico terciário; Th1 e Th2, célula T auxiliar do tipo 1 e célula T auxiliar do tipo 2

Talvez o aspecto mais peculiar e intrigante desse sistema especializado de defesa das mucosas seja a capacidade das ILCs de responder imediatamente aos patógenos, o que contrasta com o período de dias ou semanas necessário para elaborar uma resposta imune adaptativa clássica das células T TCR $\alpha\beta$ com expansão clonal e memória. A resposta rápida, e a falta de resposta para substâncias inócuas, são altamente vantajosas para os tecidos mucosos, sítios comuns de invasão parasitária e exposição a substâncias químicas tóxicas. Além disso, muitas das ILCs demonstram plasticidade, o que significa que essas células são capazes de ser induzidas pelo ambiente (i. e., citocinas) para alterar a sua funcionalidade para um fenótipo pró-inflamatório ou regulador (supressor).

Macrófagos e Células Dendríticas

Tanto os macrófagos quanto as DCs originam-se na medula óssea, mas variam bastante em sua linhagem de diferenciação: os macrófagos desenvolvem-se através da linhagem comum de células mielóides progenitoras de granulócitos/macrófagos com outras células granulocíticas (basófilos, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos), enquanto as DCs se desenvolvem através da progenitora linfóide comum ou de linhagens comuns de células mielóides progenitoras. Os macrófagos e as DCs são as primeiras células não epiteliais a entrar em contato e responder a uma substância estranha. Nos pulmões, existem três tipos de macrófagos (alveolares, M-1 [pró-inflamatórios] e M-2 [reguladores]) e dois tipos de DCs (convencionais e plasmacitoides).

Macrófagos

Se o material estranho inalado permanecer no espaço aéreo do sistema respiratório inferior (ductos alveolares e alvéolos), provavelmente ele será fagocitado pelos macrófagos alveolares. Entretanto, se o material/organismo estranho penetrar e alcançar as áreas submucosas, ele entrará em contato com os macrófagos M-1 ou M-2 e com as DCs convencionais ou plasmacitoides. Os macrófagos alveolares encontram-se principalmente no alvéolo adjacente ao epitélio e, com menos frequência, nas vias aéreas terminais e no espaço intersticial. Esses macrófagos migram livremente para todos os espaços alveolares e servem como a primeira linha de defesa nos bronquíolos terminais e alvéolos. Eles fagocitam partículas e substâncias estranhas, bem como surfactante e detritos celulares de células mortas. Quando uma partícula/organismo é fagocitado por um macrófago, os principais mecanismos de destruição consistem na formação de radicais de O_2 , na ação enzimática e na presença de derivados halogenados nos lisossomos.

A atividade fagocitária dos macrófagos inibe a ligação de particulados ao epitélio alveolar e a sua subsequente penetração no interstício. Além disso, os macrófagos alveolares transportam partículas fagocitadas para as regiões ciliadas do sistema de transporte mucociliar para fins de eliminação e, desse modo, permitem uma importante ligação entre os espaços alveolares, a região do “calcanhar de Aquiles” dos bronquíolos pós-terminais e o sistema de depuração mucociliar.

Além disso, os macrófagos alveolares e os macrófagos M-2 presentes na submucosa podem também suprimir a atividade das células T por contato direto ou mediante a secreção de fatores solúveis como o ácido nítrico, a prostaglandina E2 e as citocinas imunossupressoras (IL-10 e TGF- β). Os macrófagos M-1 estão localizados também nas áreas submucosas e são a clássica célula fagocitária “pró-inflamatória”, tendo capacidade de exterminação semelhante à dos macrófagos alveolares. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias (e pró-asma) Th2 (auxiliares T do tipo 2), IL-4 e IL-13, promovem a diferenciação dos macrófagos M-1 em macrófagos reguladores/supressores M-2, o que denota a plasticidade dessas células. A capacidade dessas populações de macrófagos de demonstrar plasticidade e descartar rapidamente material estranho com uma resposta pró-inflamatória ou reguladora aumenta consideravelmente o sistema de defesa pulmonar e presta singular contribuição para o sistema de defesa geral das mucosas.

Células Dendríticas

As células dendríticas convencionais residem na submucosa dos pulmões e em outros tecidos mucosos, e são consideradas as principais células apresentadoras de antígenos. Essas células normalmente estão em um estado imaturo de repouso e funcionam como sentinelas para capturar e processar antígenos, e depois amadurecer e migrar para o linfonodo de drenagem local (linfonodo mediastinal presente nos pulmões). No linfonodo, elas apresentam o antígeno às células T, que iniciam uma resposta imune adaptativa pró-inflamatória ou supressora, dependendo do antígeno e da DC. As células dendríticas CD103⁺ induzem as células T reguladoras/supressoras por meio de sua síntese e da secreção de TGF- β e indoleamina dioxigenase. As DCs plasmocitoides estão localizadas em áreas semelhantes da submucosa, mas exercem mais função antiviral do que de apresentação de antígenos; mediante ativação viral, elas secretam rapidamente a citocina antiviral IFN- γ . Dependendo do estímulo, os macrófagos e as DCs geralmente sintetizam e secretam muitas citocinas semelhantes; essas citocinas são a IL-1 β (que ativa o endotélio vascular e os linfócitos), a IL-6 (que ativa os linfócitos e aumenta a produção de anticorpos), a IL-12 (que ativa as células NK, as células T CD4 para as T do tipo Th1), o fator de necrose tumoral α (que ativa o endotélio vascular e aumenta a permeabilidade), a IL-8 (que recruta neutrófilos, basófilos e células T) e o IFN γ (que ativa os efeitos antivirais).

Células Exterminadoras Naturais e Células T Exterminadoras Naturais Invariantes de Linhagem Linfoide

As células exterminadoras naturais (NK) originam-se na medula óssea e diferenciam-se por intermédio da linhagem comum de células progenitoras linfoides. Essas células não são células T nem B, e as populações residentes de NK funcionalmente ativas e células T exterminadoras naturais invariantes (iNKT) estão presentes em áreas mucosas e no interstício pulmonar. As células NK são o principal componente do sistema imune inato de defesa do corpo contra a invasão de patógenos como herpes-vírus, diversas infecções bacterianas e células tumorais. As células NK podem ser ativadas por interferons (IFN- α e IFN- β) e por outras citocinas derivadas de macrófagos (IL-12 e IL-18), o que aumenta a capacidade de exterminação dessas células. O mecanismo de exterminação é deflagrado pela liberação de enzimas granulares (granzimas, perforinas e serina esterases), que criam furos ou poros na membrana das células-alvo, provocando a morte da célula. Além disso, as células NK podem sintetizar IFN- γ , que é capaz de inibir infecções virais e estimular a resposta das células T CD4 e CD8.

As células NK possuem um complexo conjunto de receptores para reconhecer uma ampla variedade de bactérias e vírus infecciosos. As pessoas desprovidas de células NK são muito propensas a infecções por herpes-vírus e geralmente apresentam infecções recorrentes. As células iNKT pertencem a uma categoria de células linfoides denominada linfócitos inatos, residem juntamente com as células TCR $\gamma\delta$ nos tecidos mucosos e, diferentemente das células imunes adaptativas, possuem receptores de antígenos com diversidade limitada. Acredita-se que esses tipos de célula funcionem como elos entre a imunidade inata e a adaptativa. Um aspecto fundamental dessa ligação é que essas células são capazes de responder muito mais rápido do que as células da resposta imune adaptativa clássica, limitando os danos iniciais até que a resposta adaptativa possa mobilizar uma defesa mais forte. As células iNKT possuem uma cadeia invariante de receptores α de células T e, ao serem ativadas, secretam as citocinas reguladoras IL-10 e IFN- γ .

As Células Epiteliais e a Microbiota Comensal Protegem o Lúmen das Vias Aéreas

Células Epiteliais

As células epiteliais das vias aéreas são capazes de produzir e secretar tanto enzimas antibacterianas quanto peptídeos antimicrobianos anfipáticos (hidrofílicos de carga positiva), que geralmente atacam e destroem os componentes da parede celular das bactérias, levando à morte da célula. A lisozima, a elastase, as hidrolases e a fosfolipase A₂ secretora são exemplos de enzimas antibacterianas que têm como alvo diversos patógenos. Os peptídeos antimicrobianos normalmente são catiônicos sintetizados como pró-peptídeos e ativados por meio da clivagem de um propiece aniônico. Os peptídeos secretados a partir de células epiteliais e macrófagos alveolares normalmente entram na mucosa, enquanto os peptídeos secretados a partir de macrófagos da submucosa normalmente permanecem no tecido local.

Existem três classes de peptídeos antimicrobianos: defensinas, catelicidinas e histatinas. As defensinas, classificadas como alfa e beta, podem romper as membranas celulares em minutos e são muito eficazes contra bactérias, fungos e vírus. As β -defensinas são sintetizadas nas células alveolares do tipo II, armazenadas nos corpos lamelares e constituem um componente do surfactante. As α -defensinas são sintetizadas e armazenadas nas células epiteliais, nos macrófagos e nos neutrófilos. As catelicidinas são armazenadas em grânulos secundários e ativadas intracelularmente pela fusão dos fagossomos com o grânulo ou também diretamente pela elastase. Nos pulmões, as catelicidinas são secretadas a partir das células epiteliais pulmonares do tipo II, bem como de neutrófilos e macrófagos. As histatinas estão presentes principalmente na cavidade bucal e são mais específicas para fungos patogênicos. Embora não se saiba ao certo se elas existem no trato respiratório, as proteínas ligantes de carboidratos (lectinas) presentes no intestino podem matar diretamente bactérias gram-positivas ligando-se às suas paredes celulares. Além disso, as lactoferrinas e a lisozima, presentes nas células epiteliais, geram efeitos bacteriostáticos e bactericidas; não se sabe ao certo o mecanismo exato pelo qual isso ocorre, embora seja postulado que essas substâncias possam trabalhar em sinergia com o ferro e o cálcio.

Microbioma Pulmonar e Microbiota Comensal

O microbioma humano, especialmente o intestino, tem recebido muita atenção, e as pesquisas sobre o papel desses microrganismos comensais na saúde e nas doenças estão se desenvolvendo rapidamente. Embora muito se saiba sobre o microbioma intestinal, o microbioma pulmonar é de difícil exploração. Outrora considerado um ambiente estéril, o pulmão continua sendo um local difícil para a coleta de amostras por diversas razões, tais como a segurança do paciente durante a amostragem (procedimentos invasivos), a complexidade e a variedade das superfícies epiteliais em todo o trato respiratório, e pelo simples fato de que o número de bactérias para amostragem é muito menor. Além disso, o ecossistema do lúmen e o epitélio diferem-se consideravelmente no trato respiratório das vias aéreas superiores aos alvéolos; é provável que a densidade e os tipos de bactéria residentes nessas diversas regiões também se difiram. Está claro, no entanto, que o pulmão possui um microbioma e três filos básicos parecem estar presentes: Bacteroidetes (Prevotella, Bacteroides), Firmicutes (Veillonella, Streptococcus, Staphylococcus) e Proteobactérias (Pseudomonas, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Acinetobacter).

As alterações no microbioma pulmonar já demonstraram estar associadas a várias condições pulmonares (entre as quais asma, fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica) e ao transplante pulmonar. O aumento da incidência de asma em crianças já foi relacionado com o aumento do uso de antibióticos com amplo efeito sobre o microbioma. Os organismos presentes nos filos das Proteobactérias (Haemophilus, Moraxella) e dos Firmicutes (Streptococcus) apresentam correlação com a asma. Um estudo experimental com camundongos mostrou que a asma melhorou quando as Proteobactérias foram substituídas por Bacteroidetes, o que coincidiu com um aumento das células T reguladoras e com a supressão das citocinas pró-inflamatórias Th2, proeminentes na patogênese da asma.

Do ponto de vista terapêutico, o uso de probióticos para manter um microbioma “normal” provou ser útil no tratamento de doenças infecciosas do intestino, e o uso do tratamento probiótico em pacientes com infecções pulmonares crônicas (p. ex., fibrose cística, infecções do trato respiratório superior) mostrou-se promissor. O mecanismo ou os mecanismos exatos pelos quais as bactérias podem “proteger” os pulmões ainda são pouco conhecidos, mas provavelmente variam consideravelmente de acordo com o microrganismo.

Já foi demonstrado que o Bifidobacterium pode ativar as DCs e os TLRs para secretar IL-10 e ácido retinoico, mediadores capazes de induzir as células T reguladoras, que regulam negativamente a resposta inflamatória de Th2. Do ponto de vista causativo, a histamina, um componente importante dos grânulos dos mastócitos e secretada a partir de organismos Lactobacillus, demonstrou ter relação com a preparação das DCs para estimular respostas inflamatórias Th2, conforme observado em pacientes com asma. Além disso, foi demonstrado que as ILCs exercem um papel importante na medida em que influenciam o microbioma em sua capacidade de se ligar aos receptores presentes nas células epiteliais, alterando, desse modo, a interação do epitélio com os microrganismos e, possivelmente, promovendo a colonização de microrganismos patogênicos ou não patogênicos. Ainda se tem muito a aprender e absorver com futuros estudos sobre o microbioma pulmonar.

Manifestações Clínicas Associadas a Anormalidades nas Imunidades Adaptativa e Inata das Mucosas

As condições patológicas mais comuns associadas ao tecido mucoso são as reações alérgicas (p. ex., asma alérgica, rinite alérgica, alergias alimentares e cutâneas). Alguns alérgenos humanos comuns são componentes inalados de ácaros da poeira doméstica, baratas e caspa de gato, bem como picadas de abelha e ingestão de amendoim. Um dos alérgenos medicamentosos mais comuns é a penicilina, que pode ligar-se a muitas proteínas endógenas e também alterar a sua antigenicidade.

Como vimos anteriormente, a resposta predominante de anticorpos no MALT é a IgA; no entanto, em uma reação alérgica, a IgE é o anticorpo predominante, sendo gerado por um mecanismo de conversão induzido pela síntese de IL-4 a partir de células T CD4 preparadas por Th2. A IL-4 induz as células B produtoras de anticorpos a converter a síntese de anticorpos IgG em IgE. A IgE liga-se à superfície dos mastócitos presentes na submucosa através da sua região de fragmentos cristalizáveis (constantes) da molécula de anticorpo. Com a reexposição ao antígeno inalado e a sua subsequente migração do lúmen das vias aéreas para a submucosa, o alérgeno liga-se à região dos fragmentos ligantes de antígenos da molécula de IgE, que forma um complexo imune (IgE-Ag) na superfície do mastócito.

A etapa final é aquela em que os complexos IgE-Ag devem formar ligações cruzadas com outros complexos IgE-Ag na superfície do mastócito, induzindo as vias de sinalização intracelular a iniciar a degranulação e a liberação imediata de mediadores Th2 pré-formados (histamina, heparina, prostaglandinas, leucotrienos, IL-4, IL-5, IL-13, proteases). Esses mediadores induzem os clássicos sinais da asma: constrição dos músculos lisos (broncoconstrição), recrutamento e ativação de eosinófilos (inflamação) e remodelação do tecido conjuntivo. Sintomas como espirro, tosse e falta de ar ocorrem em minutos e são seguidos por uma resposta tardia de eosinofilia e inflamação das vias aéreas.

A resposta inflamatória pode resolver-se espontaneamente ou em consequência de um tratamento (medicamentos broncodilatadores ou anti-inflamatórios, como os corticosteroides). A inflamação de baixo grau pode persistir e resultar em um processo chamado remodelamento das vias aéreas, manifestado por alterações estruturais permanentes e irreversíveis, como fibrose submucosa e hipertrofia dos músculos lisos das vias aéreas. Os mecanismos responsáveis pelo remodelamento das vias aéreas nas doenças alérgicas não estão claramente conhecidos, mas quimiocinas e citocinas como o TGF- β , uma potente citocina pró-fibrótica, exercem um papel importante. Portanto, um sistema de defesa altamente eficaz contra organismos infecciosos e parasitários é “enganado” para responder a uma substância inócua, um alérgeno, como se esse organismo fosse nocivo, e iniciar as defesas; o resultado é uma doença alérgica das vias aéreas.

Funções Metabólicas dos Pulmões

Os pulmões são expostos a uma ampla variedade de substâncias xenobióticas e as metabolizam. As células endoteliais do leito capilar pulmonar possuem uma grande área de superfície que recebe um fluxo sanguíneo muito elevado, e as células endoteliais dos pulmões desenvolveram diversos mecanismos e receptores de superfície para metabolizar xenobióticos. A maior parte do processamento metabólico dos compostos xenobióticos inalados ou ingeridos ocorre por via enzimática no fígado e no trato intestinal com membros da família de enzimas do citocromo P-450 (CYP) (p. ex., CYP1, CYP2, CYP3). Os pulmões e outros órgãos também participam seletivamente do processamento dos xenobióticos e normalmente apresentam níveis reduzidos de enzimas do citocromo P-450. As enzimas proeminentes do citocromo P-450 presentes nos pulmões são a CYP1B1, a CYP2B6, a CYP2E1, a CYP2J2, a CYP3A5 e a CYP1A1, esta última presente em níveis elevados em pessoas que fumam cigarro.

Os medicamentos para o tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica – como os corticosteroides, os agonistas do receptor β_2 de ação prolongada, os antagonistas dos receptores de leucotrieno e as metilxantinas – são degradados enzimaticamente nos pulmões. Além disso, uma ampla variedade de substâncias endógenas é metabolizada pelas células endoteliais presentes no leito capilar pulmonar, entre as quais as aminas vasoativas, as citocinas, os mediadores lipídicos e as proteínas. O [Quadro 26.1](#) contém uma lista dos compostos metabolizados nos pulmões. O metabolismo pode ocorrer por meio do processamento intracelular ou extracelular de substâncias endógenas que atravessam os capilares ou pela síntese direta e secreção pelas células endoteliais. Por exemplo, a angiotensina I é ativada pela enzima conversora de angiotensina presente na superfície das células endoteliais. A serotonina, um vasoconstritor, liga-se a um receptor específico na superfície das células endoteliais, e é internalizado e metabolizado no interior das células. Aproximadamente 80% da serotonina que entra nos pulmões é metabolizada em uma única passagem pelo leito capilar pulmonar.

Quadro 26.1 Compostos Metabolizados nos Pulmões

Degradação Enzimática na Circulação Pulmonar

Corticosteroides
Agonistas beta de ação prolongada
Metilxantinas

Células Endoteliais do Leito Capilar Pulmonar

Aminas vasoativas

Citocinas
Mediadores lipídicos
Proteínas

As células endoteliais possuem também receptores de superfície para bradicinina, fator de necrose tumoral, componentes do sistema complemento, fragmentos cristalizáveis da imunoglobina e molécula de adesão. Além disso, as células endoteliais vasculares sintetizam e secretam prostaciclina, endotelina, fatores de coagulação, óxido nítrico, prostaglandinas e citocinas. Essas células, no entanto, são desprovidas de 5-lipoxigenase e não são capazes de sintetizar leucotrienos (constritores dos músculos lisos). Os compostos não metabolizados pelo leito capilar pulmonar incluem a epinefrina, a dopamina, a histamina, o isoproterenol, a angiotensina II e a substância P.



Ao nível celular

A enzima conversora de angiotensina (ACE) está presente nas pequenas invaginações (cavéolas) existentes na superfície das células endoteliais pulmonares e catalisa a conversão da angiotensina I, fisiologicamente inativa, na angiotensina II ativa, um potente vasoconstritor. Trata-se de um mecanismo importante da capacidade do corpo de fornecer níveis sistêmicos de angiotensina II e, desse modo, influenciar a pressão arterial (veja o [Cap. 36](#)). O uso terapêutico de inibidores da ACE é importante no tratamento de pacientes com pressão arterial elevada.



Na clínica

Os pulmões exercem um papel importante no metabolismo de muitos pró-fármacos – que são inativos – em medicamentos ativos. A administração de pró-fármacos melhora a quantidade de medicamentos ativos dirigidos aos seus alvos no corpo. Em muitos casos, os pró-fármacos precursores inativos são administrados de forma sistêmica ou local (por meio de inalação) aos pulmões, onde são ativados in situ. Um exemplo dessa prática é o dipropionato de beclometasona (Qvar, Beconase AQ), um medicamento inalado por pacientes com asma e que é ativado por esterases nos pulmões e convertido na forma ativa 17-monopropionato de beclometasona.

Pontos-Chave

1. O sistema respiratório desenvolveu características estruturais (sistema de transporte mucociliar) e imunológicas (sistema imune das mucosas) próprias para lidar com a constante exposição ambiental a substâncias estranhas; essas características limitam ou inibem as inflamações.
2. Os três componentes do sistema de transporte mucociliar são a fase sol (fluido periciliar), a fase gel (muco) e os cílios.
3. A profundidade da camada de fluido periciliar é mantida pelo equilíbrio entre a secreção de Cl^- e a absorção de Na^+ , sendo essencial para os batimentos ciliares normais.
4. O muco é uma macromolécula complexa composta por glicoproteínas, proteínas, eletrólitos e água; apresenta baixa viscosidade e altas propriedades mecânicas de elasticidade.
5. As células caliciformes, as células de Clara e as células mucosas e serosas residentes nas glândulas traqueobrônquicas produzem muco.
6. A deposição de partículas nos pulmões depende do tamanho, densidade e forma das partículas; da distância percorrida; da velocidade do fluxo de ar; e da umidade relativa. Os principais mecanismos para a deposição de partículas são a impactação (partículas com mais de 10 μm , nas passagens nasais; e partículas com 2 μm a 10 μm , na nasofaringe, na traqueia e nos brônquios), a sedimentação (partículas com 0,2 μm a 2 μm , nas vias aéreas distais), a interceptação (partículas de forma alongada, nas vias aéreas inferiores) e o movimento browniano (partículas com menos de 0,2 μm , nos alvéolos).
7. O sistema respiratório faz parte do sistema imune das mucosas, composto pelos sistemas dos tratos intestinal (GALT), respiratório (BALT) e urinário. Esses sistemas não contêm linfonodos verdadeiros com fluxos linfáticos aferente e eferente; eles são compostos principalmente por agregados linfoides não encapsulados sem uma verdadeira drenagem linfática.
8. O linfóepitélio não ciliado do BALT estabelece uma interrupção na cobertura mucociliar que age como um dreno para facilitar a coleta e o processamento imune de particulados estranhos nas vias aéreas de condução.
9. As células T $\text{TCR}\gamma\delta$, as células plasmáticas sintetizadoras de IgA, as células NK e os macrófagos alveolares são células imunes inatas e adaptativas altamente especializadas próprias do sistema de defesa anti-inflamatória

Leituras Adicionais

- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479–489.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504.
- Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:403–411.
- McKenize AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*. 2014;41:366–374.
- Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol*. 2011;12:1045–1054.
- Olsson B, Bondesson E, Borgström L, et al. Pulmonary drug metabolism, clearance, and adsorption. In: Smyth HDC, Hickey AJ, eds. *Controlled Pulmonary Drug Delivery*. New York: Springer; 2011:21–51.
- Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:145–149.
- Vantourout P, Hayday A. The inbetweeners: innate-like lymphocytes. Six of the best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol*. 2014;13:88–100.
- Wine JJ. Parasympathetic control of airway submucosal glands: central reflexes and the airway intrinsic nervous system. *Auton Neurosci*. 2007;133:35–54.

SEÇÃO 6

Fisiologia Gastrointestinal

Kim E. Barrett

Helen E. Raybould

Capítulo 27: Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação no Trato Gastrointestinal

Capítulo 28: Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada a uma Refeição

Capítulo 29: Fase Gástrica da Resposta Integrada a uma Refeição

Capítulo 30: Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada a uma Refeição

Capítulo 31: Fase Colônica da Resposta Integrada a uma Refeição

Capítulo 32: Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado

Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação no Trato Gastrointestinal

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. O que é inervação neural do trato gastrointestinal (GI), e como é regulada o funcionamento GI?
2. Quais são alguns exemplos das regulações neural, parácrina e humoral do funcionamento GI?

O trato gastrointestinal (GI) consiste no trato alimentar que se estende da boca até o ânus e inclui os órgãos glandulares associados que esvaziam seus conteúdos no interior do trato GI. A função geral do trato GI é absorver nutrientes e água para a circulação e eliminar produtos residuais. Os principais processos fisiológicos que ocorrem no trato GI são motilidade, secreção, digestão e absorção. A maior parte dos nutrientes na dieta dos mamíferos é ingerida como partículas sólidas e de macromoléculas que não são transportadas prontamente através das membranas das células até a circulação. Portanto, a digestão consiste nas modificações física e química do alimento, de modo que a absorção possa ocorrer através das células do epitélio intestinal. A digestão e a absorção necessitam da motilidade da parede muscular do trato GI para deslocar o alimento ao longo desse trato e misturá-lo às secreções. As secreções do trato GI e dos seus órgãos associados consistem em enzimas, detergentes biológicos e íons que proporcionam um ambiente intraluminal favorável para a digestão e a absorção. Esses processos fisiológicos são muito regulados para maximizar a digestão e a absorção, e o trato GI é dotado de complexos sistemas reguladores para garantir que isso ocorra. Além disso, o trato GI absorve os fármacos administrados pelas vias oral e retal.

O trato GI serve também como um importante órgão para excreção de substâncias. Ele armazena e excreta as substâncias residuais que resultam da digestão dos alimentos ingeridos e excreta produtos oriundos do fígado, como colesterol, esteroides e metabólitos de fármacos (todos apresentando uma propriedade em comum: são moléculas lipossolúveis).

Ao se estudar a fisiologia do trato GI, é importante ter em mente que esse trato é formado por um tubo longo que está em contato com o ambiente externo ao corpo. Como tal, é vulnerável a microrganismos infecciosos que podem entrar no corpo juntamente com os alimentos e a água. Para se proteger, o trato GI possui um sistema de defesa complexo constituído por células do sistema imunológico e outros inespecíficos mecanismos de defesa. Na verdade, o trato GI é o maior órgão imune do corpo. Este capítulo fornece uma visão geral da anatomia funcional e dos princípios gerais da regulação no sistema GI.

Anatomia Funcional

A estrutura do trato GI varia amplamente de região para região, porém existem características comuns na organização geral dos tecidos. O trato GI é basicamente um tubo oco dividido em segmentos funcionais; as principais estruturas ao longo do tubo são a boca, faringe, esôfago, estômago, duodeno, jejuno, íleo, cólon, reto e ânus (Fig. 27.1). Juntos, duodeno, jejuno e íleo constituem o intestino delgado, e o cólon é algumas vezes denominado intestino grosso. Associadas ao tubo, estão as estruturas glandulares de terminações cegas que são invaginações do revestimento do tubo; essas glândulas esvaziam suas secreções no lúmen intestinal (p. ex., as glândulas de Brunner no duodeno, que secretam quantidades abundantes de HCO_3^-). Além disso, existem órgãos glandulares ligados ao tubo por meio de ductos através dos quais esvaziam secreções no lúmen intestinal — por exemplo, as glândulas salivares e o pâncreas.

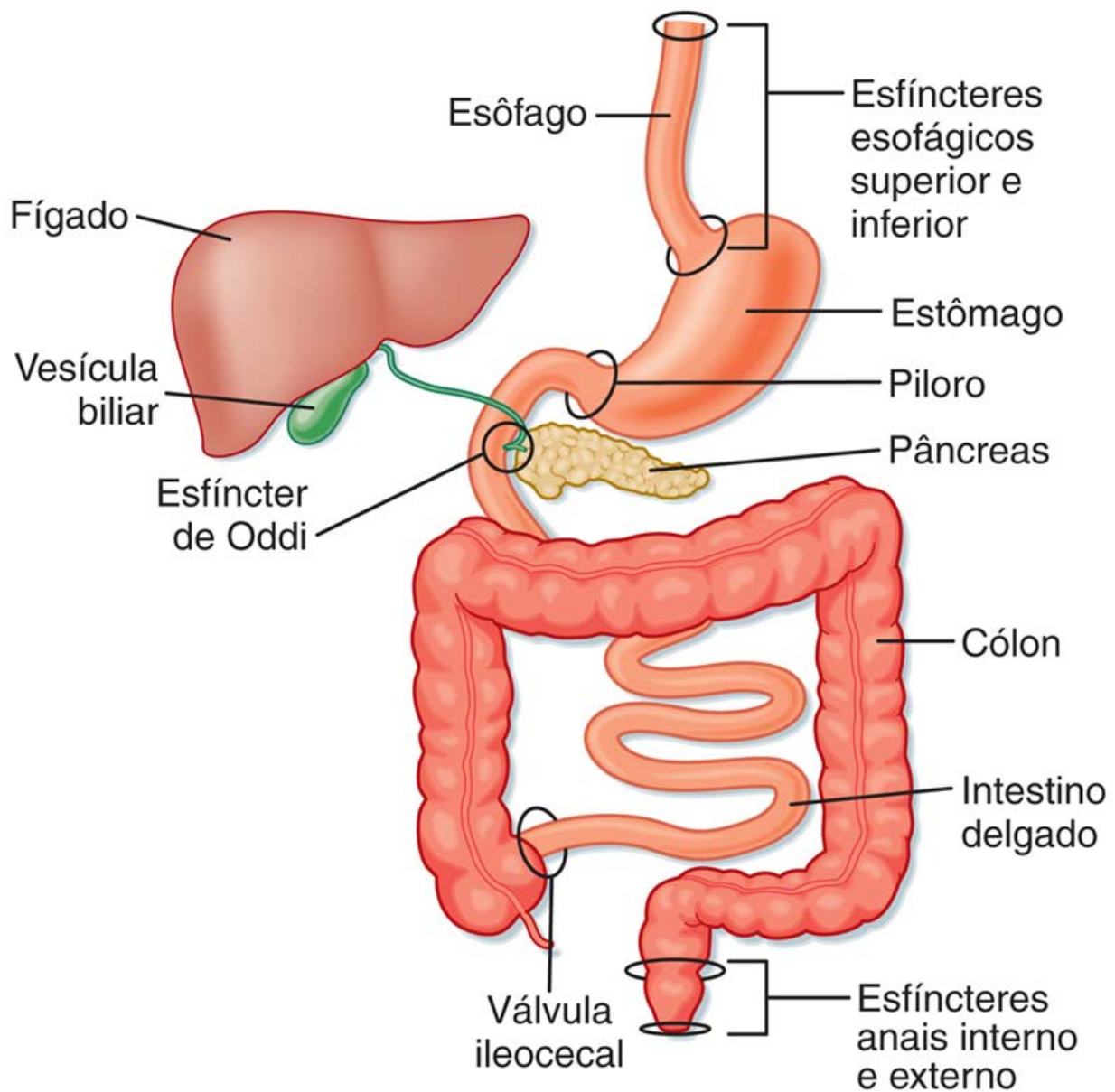


FIG. 27.1 Anatomia geral do sistema GI e sua divisão em segmentos funcionais.

As principais estruturas ao longo do trato GI exercem muitas funções. Uma função importante é o armazenamento; o estômago e o cólon são importantes órgãos de armazenamento de alimentos processados (designados também como quimo) e têm especialização em termos de anatomia funcional (p. ex., forma e tamanho) e mecanismos de controle (características da musculatura lisa para produzir contrações tônicas) que permitem a realização eficiente de suas funções. As funções predominantes do intestino delgado são a digestão e a absorção; a principal especificidade dessa região do trato GI é a existência de uma ampla área de superfície sobre a qual pode ocorrer a absorção. O cólon reabsorve água e íons para garantir que eles não sejam eliminados do corpo. O alimento ingerido é deslocado ao longo do trato GI pela ação muscular em suas paredes. Separando as regiões do trato GI, estão também as estruturas musculares especializadas que são denominadas esfíncteres. Essas estruturas funcionam para isolar uma região da seguinte e possibilitam a retenção seletiva de conteúdos do lúmen, ou evitar o refluxo, ou agem de ambas as formas.

O suprimento sanguíneo para o trato GI é importante para transportar os nutrientes absorvidos para o restante do corpo. Ao contrário de outros sistemas orgânicos do corpo, a drenagem venosa do trato GI não retorna diretamente para o coração, mas primeiramente entra na circulação portal direcionada ao fígado. Assim, o fígado é um órgão diferenciado, uma vez que parte considerável de seu suprimento sanguíneo provém de outra fonte além da circulação arterial. O fluxo sanguíneo GI também é notável por sua regulação dinâmica. O fluxo sanguíneo esplâncnico recebe cerca de 25% de débito cardíaco, uma quantidade desproporcional considerando-se a massa do trato GI que esse fluxo deve suprir. Após uma refeição, o sangue também pode ser desviado da musculatura para o trato GI para atender às necessidades metabólicas da parede intestinal e também para remover os nutrientes absorvidos.

A drenagem linfática do trato GI é importante para o transporte das substâncias lipossolúveis que são absorvidas através da parede do trato GI. Como poderemos observar adiante, os lipídeos e outras moléculas lipossolúveis (incluindo algumas vitaminas e fármacos) são envolvidos em partículas que são muito grandes para passar pelos capilares e, em vez disso, passam pelos vasos linfáticos na parede intestinal. Esses vasos linfáticos drenam nos maiores ductos linfáticos, que finalmente drenam no ducto torácico e, assim, seguem para o lado arterial da circulação sistêmica. Esse processo leva a

implicações fisiológicas importantes no metabolismo lipídico e também na capacidade dos fármacos de serem liberados diretamente para a circulação sistêmica.

Especialização Celular

A parede do intestino tubular é composta por camadas constituídas de células especializadas (Fig. 27.2).

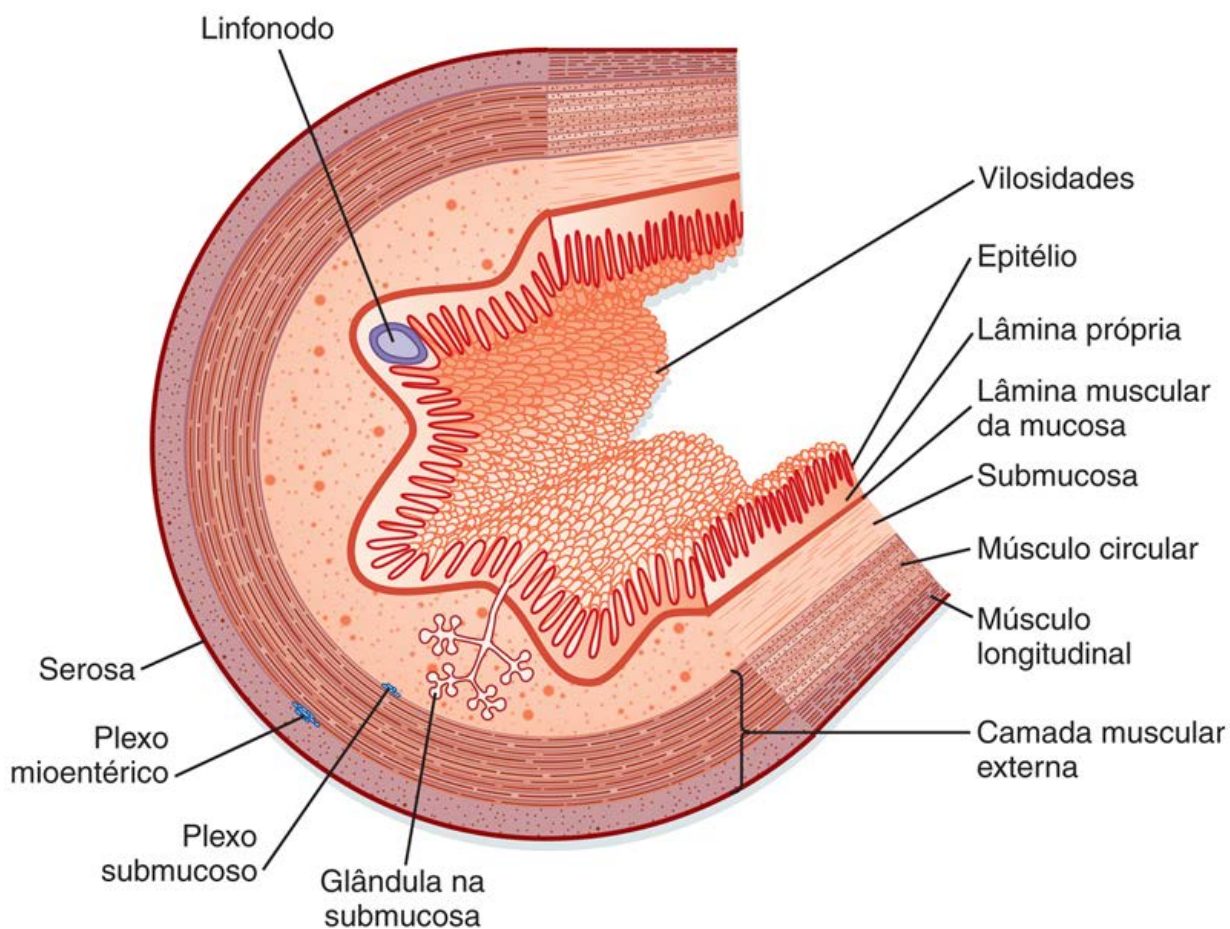


FIG. 27.2 Organização geral das camadas que compõem a parede do trato GI.

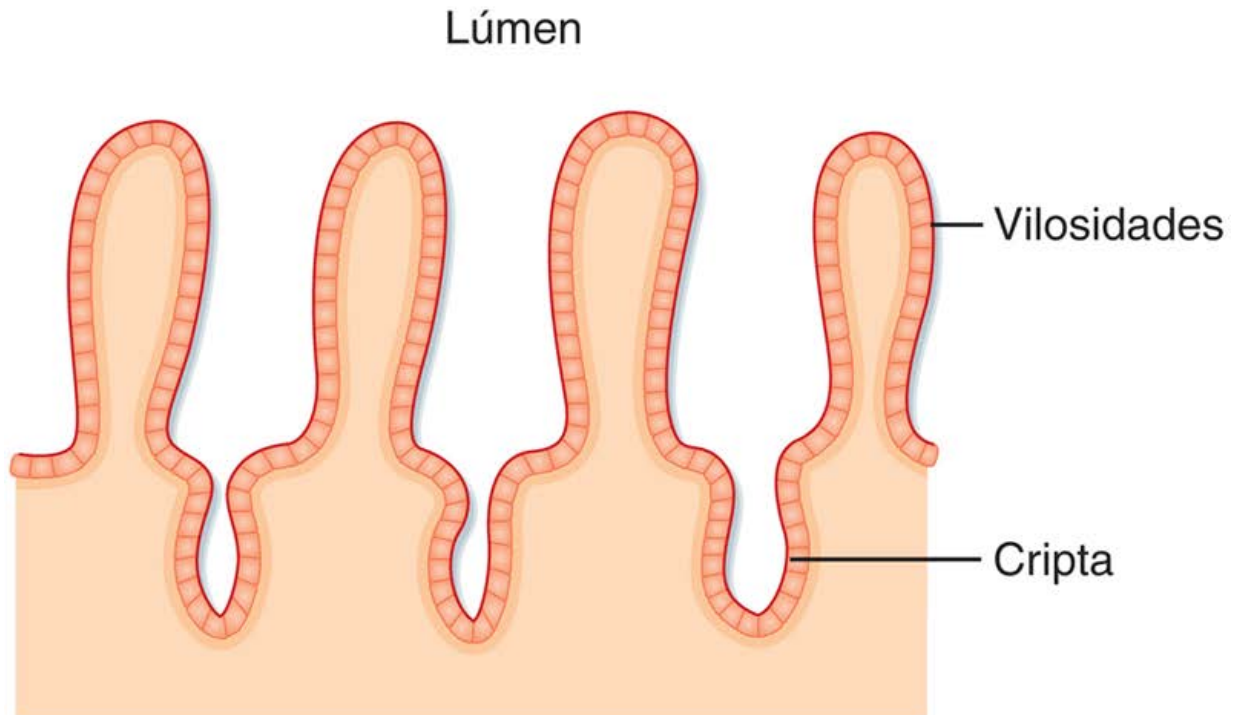
Mucosa

A mucosa é a parte mais interna do trato GI. Ela consiste no epitélio, na lâmina própria e na lâmina muscular da mucosa. O epitélio é constituído por uma camada única de células especializadas que revestem o lúmen do trato GI. Ele forma uma camada contínua ao longo do tubo com as glândulas e órgãos que drenam para o lúmen do tubo. No interior dessa camada celular, existem várias células epiteliais especializadas; as mais abundantes são as células denominadas enterócitos absorptivos, que expressam muitas proteínas importantes para a digestão e a absorção de macronutrientes. As células enteroendócrinas contêm grânulos de secreção que liberam aminas e peptídeos reguladores que ajudam a regular o funcionamento GI. Além disso, as células na mucosa gástrica são especializadas na produção de prótons; e as células produtoras de mucina, dispersas por todo o trato GI, produzem uma glicoproteína (mucina) que ajuda a proteger o trato e a lubrificar o conteúdo luminal.

As células do epitélio colunar são mantidas aderidas por conexões intercelulares denominadas junções oclusivas. Essas junções consistem em complexos de proteínas intracelulares e transmembranares, e o grau de aposição dessas junções é regulado durante todo o período pós-prandial. A natureza do epitélio varia acentuadamente de uma parte do trato digestório para outra, e depende da função que predomina em cada região. Por exemplo, o epitélio intestinal é designado para a absorção; suas células medeiam a captação seletiva de nutrientes, íons e água. Em contrapartida, o esôfago apresenta um epitélio escamoso sem uma função absorptiva. É um conduto para o transporte do alimento engolido, e por isso necessita de alguma proteção contra alimentos ásperos, como as fibras, que é fornecida pelo epitélio escamoso.

A superfície do epitélio é formada por vilosidades e criptas (Fig. 27.3). As vilosidades são projeções semelhantes a dedos que servem para aumentar a área da mucosa. As criptas são invaginações ou pregas do epitélio. O epitélio que reveste o trato GI é continuamente renovado e substituído por células em divisão; nos seres humanos esse processo dura aproximadamente 3 dias. Essas células em proliferação estão situadas nas criptas, onde existe uma zona de proliferação de células-tronco intestinais.

INTESTINO DELGADO



CÓLON

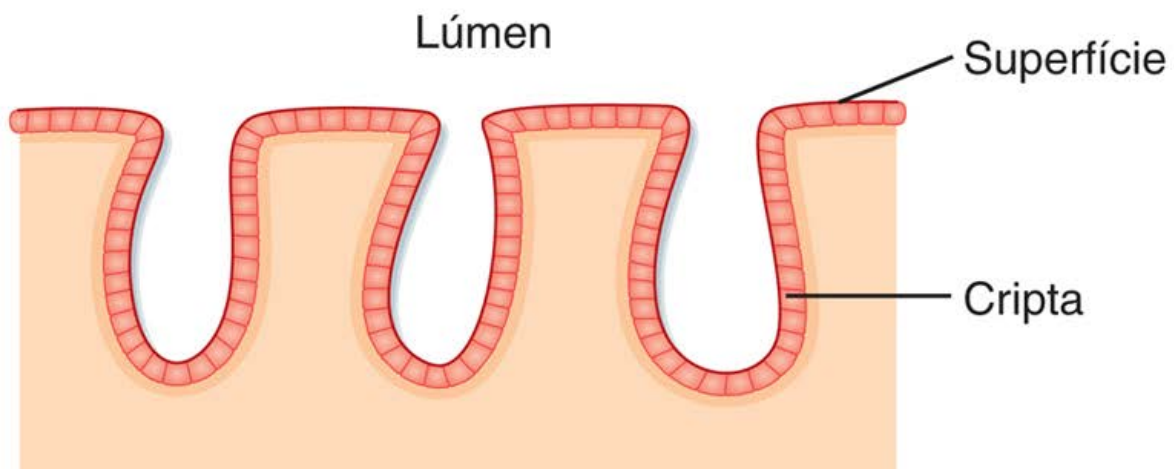


FIG. 27.3 Comparação da morfologia do epitélio do intestino delgado com a do cólon.

A lâmina própria, situada imediatamente abaixo do epitélio, é constituída em grande parte por um tecido conjuntivo frouxo que contém fibrilas de colágeno e de elastina (Fig. 27.2). A lâmina própria é rica em vários tipos de glândulas e contém vasos linfáticos, linfonodos, capilares e fibras nervosas. A lâmina muscular da mucosa é fina e é a camada de músculo liso mais interna do intestino. Quando vista pelo endoscópio, a mucosa exibe as pregas e as cristas resultantes das contrações da lâmina muscular da mucosa.

Submucosa

A camada seguinte é a submucosa (Fig. 27.2), que é constituída em grande parte por tecido conjuntivo frouxo com fibrilas de colágeno e elastina. Em algumas regiões do trato GI, existem glândulas (invaginações ou dobras da mucosa) na submucosa. Os troncos nervosos, os vasos sanguíneos e os vasos linfáticos da parede intestinal estão na submucosa, juntamente com um dos plexos do sistema nervoso entérico (SNE), o plexo submucoso.

Camadas Musculares

A camada muscular externa, ou camada muscular própria, tipicamente consiste em duas camadas substanciais de células musculares lisas: uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa (Fig. 27.2). As fibras musculares na camada muscular circular são orientadas circunferencialmente, enquanto as fibras musculares na camada muscular

longitudinal são orientadas ao longo do eixo longitudinal do tubo. Nos humanos e na maioria dos mamíferos, a camada muscular circular do intestino delgado é dividida em uma densa camada circular interna, composta por células menores intimamente justapostas, e em uma camada circular externa. Entre as camadas circular e longitudinal do músculo, está o outro plexo do SNE, o plexo mioentérico. As contrações da camada muscular externa misturam e fazem circular o conteúdo do lúmen, impulsionando-o ao longo do trato GI.

A parede do trato GI contém muitos neurônios interconectados. A submucosa contém uma densa rede de células nervosas denominadas plexo submucoso (referido também como plexo de Meissner). O proeminente plexo mioentérico (plexo de Auerbach) está localizado entre as camadas circular e longitudinal da musculatura lisa. Esses plexos intramurais constituem o SNE. O SNE ajuda a integrar as atividades motora e secretora do sistema GI. Quando os nervos simpáticos e parassimpáticos que se dirigem ao intestino são seccionados, muitas atividades motora e secretora continuam porque esses processos são controlados diretamente pelo SNE.

Serosa

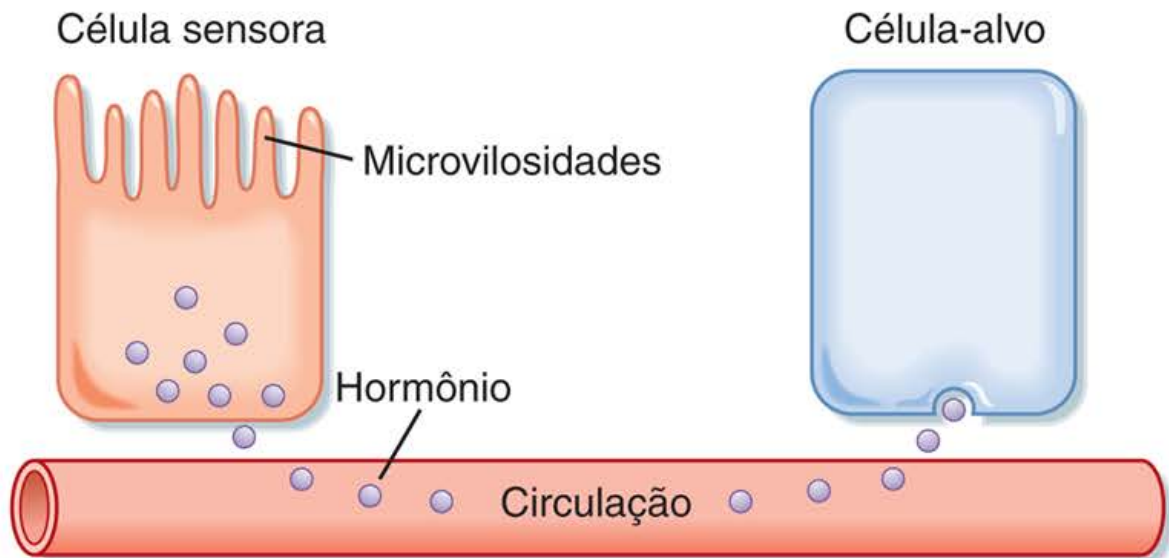
A serosa, ou adventícia, é a camada mais externa do trato GI e consiste em uma camada de células mesoteliais escamosas (Fig. 27.2). Trata-se de parte do mesentério que reveste a superfície da parede do abdome e suspende os órgãos na cavidade abdominal. As membranas mesentéricas secretam um líquido transparente e viscoso que auxilia na lubrificação dos órgãos abdominais, de modo que os órgãos possam se movimentar quando as camadas musculares contraem e relaxam.

Mecanismos Reguladores do Trato Gastrointestinal

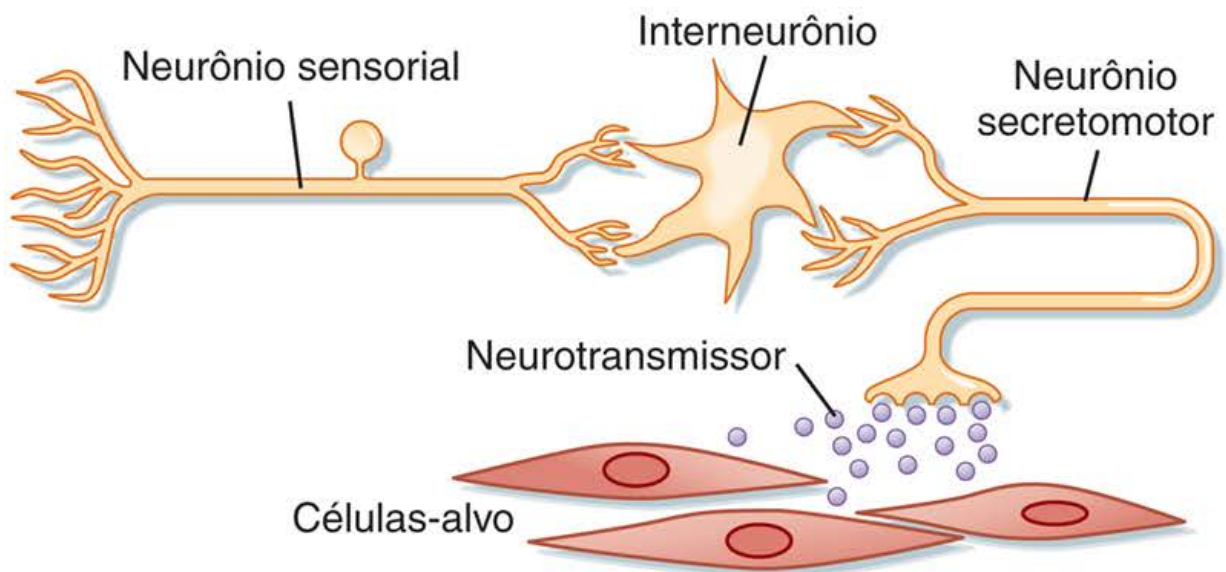
Diferentemente dos sistemas cardiovascular e respiratório, o trato GI passa por períodos de quiescência relativa (o período entre as refeições) e períodos de intensa atividade após a ingestão de alimentos (período pós-prandial). Como consequência, o trato GI tem que detectar e responder adequadamente à ingestão de alimentos. Além disso, o teor de macronutrientes de uma refeição pode variar consideravelmente, e é preciso que existam mecanismos capazes de detectar essa variação e de preparar as respostas fisiológicas adequadas. Portanto, o trato GI precisa comunicar-se com os órgãos a ele associados, como o pâncreas. Finalmente, considerando-se que o trato GI é, na prática, um longo tubo, é preciso que existam mecanismos por meio dos quais os eventos que ocorram na porção proximal do trato GI sejam sinalizados para as partes mais distais, e vice-versa.

Há três mecanismos de controle envolvidos na regulação do funcionamento GI: endócrino, parácrino e neurócrino (Fig. 27.4).

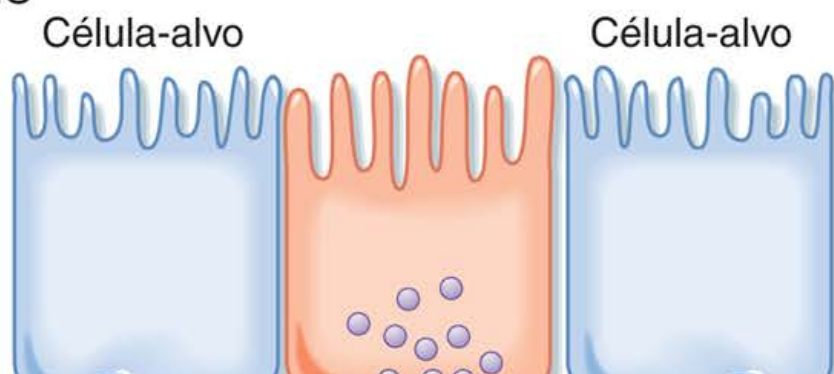
ENDÓCRINO



NEURÓCRINO



PARÁCRINO



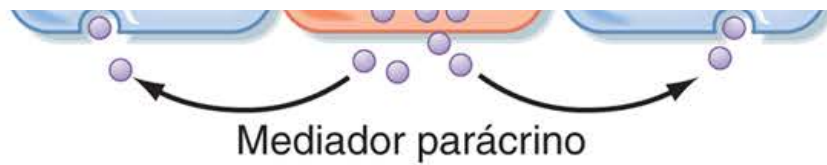


FIG. 27.4 Os três mecanismos que regulam o funcionamento do trato GI na resposta integrada a uma refeição.

Regulação Endócrina

A regulação endócrina constitui-se no processo por meio do qual a célula sensora do trato GI, a célula enteroendócrina (CEE), responde a um estímulo secretando um peptídeo ou um hormônio regulador que viaja pela corrente sanguínea até as células-alvo situadas em um local distante de onde ocorreu a secreção. As células que respondem ao hormônio GI expressam receptores específicos para esse hormônio. Os hormônios liberados pelo trato GI geram efeitos sobre as células localizadas em outras regiões do trato GI e também nas estruturas glandulares associadas ao trato GI, como o pâncreas. Além disso, os hormônios GI também geram efeitos sobre outros tecidos que não atuam diretamente na digestão e na absorção, tais como as células endócrinas do fígado e do cérebro.

As CEEs estão repletas de grânulos de secreção, cujos produtos são liberados por essas células em resposta aos estímulos químicos e mecânicos que atingem a parede do trato GI (Fig. 27.5). Além disso, as CEEs podem ser estimuladas por impulsos neurais ou por outros fatores não associados a uma refeição. As CEEs mais comuns na parede do intestino são denominadas células do tipo “aberto”; essas células apresentam uma membrana apical, que está em contato com o lúmen do trato GI (em geral, considera-se essa região apical como o local onde ocorre a detecção dos estímulos), e uma membrana basolateral, através da qual ocorre a secreção. Existem também as CEEs do tipo “fechado”, cuja membrana não entra em contato com a superfície luminal do intestino; um exemplo desse tipo de célula é aquela semelhante à célula enterocromafim (CSCEC) do epitélio gástrico, que secreta histamina.



FIG. 27.5 Micrografia eletrônica de uma célula endócrina do tipo aberto do trato GI. Observe as microvilosidades na projeção apical e os grânulos secretores na porção basolateral da célula. (De Barrett K. *Gastrointestinal Physiology* [Lange Physiology Series]. New York: McGraw-Hill; 2005.) (Cortesia de Leonard R. Johnson, Ph.D.)

Existem muitos exemplos de hormônios secretados pelo trato GI ([Tabela 27.1](#)); vale a pena lembrar que o primeiro hormônio identificado foi o hormônio GI secretina. Um dos hormônios gastrintestinais mais bem descritos é a gastrina, que é liberada pelas células endócrinas localizadas na parede da parte distal do estômago. A liberação de gastrina é estimulada pela ativação da eferência parassimpática do trato GI, e a gastrina estimula de forma acentuada a secreção de ácido gástrico no período pós-prandial.*

Tabela 27.1

Mediadores Parácrinos e Hormonais do Trato GI

Hormônio GI	Fonte	Estímulo para Liberação	Via de Ação	Alvos	Efeito
Gastrina	Antro do estômago (células G)	Oligopeptídeos	Endócrina	Células enterocromafins (CSCEC) e células parietais do corpo do estômago	Estimulação das células parietais para que secretem H^+ e das células CSCEC para que secretem histamina
Colecistocinina	Duodeno (células I)	Ácidos graxos, proteína hidrolisada	Parácrina, endócrina	Terminações aferentes vagais, células acinares pancreáticas	Inibição do esvaziamento gástrico e da secreção de H^+ ; estimulação da secreção enzimática do pâncreas, contração da vesícula biliar, e inibição da ingestão de alimentos
Secretina	Duodeno (células S)	Prótons	Parácrina, endócrina	Terminações aferentes vagais, células do ducto pancreático	Estimulação da secreção das células do ducto pancreático (H_2O e HCO_3^-)
Peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)	Intestino (células K)	Ácidos graxos, glicose	Endócrina	Células beta do pâncreas	Estimulação da secreção de insulina
Peptídeo YY (PYY)	Intestino (células L)	Ácidos graxos, glicose, proteína hidrolisada	Endócrina, parácrina	Neurônios, musculatura lisa	Inibição do esvaziamento gástrico, secreção pancreática, secreção ácida gástrica, motilidade intestinal, ingestão de alimentos
Peptídeos derivados do pró-glucagon 1 e 2 (GLP-1 e GLP-2)	Intestino (células L)	Ácidos graxos, glicose, proteína hidrolisada	Endócrina, parácrina	Neurônios, células epiteliais	Homeostasia da glicose, proliferação de células epiteliais

Regulação Parácrina

A regulação parácrina é o processo pelo qual um mensageiro químico ou peptídeo regulador é liberado por uma célula sensora (com frequência uma CEE) da parede intestinal que age em uma célula-alvo próxima pela difusão através do espaço intersticial. Os agentes parácrinos exercem suas ações em vários tipos diferentes de células na parede do trato GI, tais como as células da musculatura lisa, os enterócitos absorptivos, as células secretoras das glândulas, e mesmo em outras CEEs. Existem vários agentes parácrinos importantes, e os mesmos estão listados na [Tabela 27.1](#) juntamente com os locais de produção, ação e de funcionamento. Um importante mediador parácrino na parede do intestino é a histamina. No estômago, a histamina é armazenada e liberada pelas CSCEC localizadas nas glândulas gástricas. A histamina difunde-se através do espaço intersticial da lâmina própria até as células parietais vizinhas e estimula a produção de ácido. A serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), que é liberada pelos neurônios entéricos, pelos mastócitos da mucosa e por CEEs especializadas denominadas células enterocromafins, regula o funcionamento da musculatura lisa e a absorção de água através da parede intestinal. Existem outros mediadores parácrinos na parede do intestino, tais como as prostaglandinas, a adenosina e o óxido nítrico (NO); as funções desses mediadores não são bem conhecidas, mas sabe-se que são capazes de produzir alterações no funcionamento GI.

Muitas substâncias podem agir como reguladores tanto parácrinos quanto endócrinos do funcionamento GI. Por exemplo, a colecistoquinina, que é liberada pelo duodeno em resposta às proteínas e lipídeos da ingesta alimentar, age de modo parácrino sobre as terminações nervosas locais, e também tem influência sobre o pâncreas. Esse assunto é discutido com mais detalhes no [Capítulo 30](#).

Regulação Neural do Funcionamento Gastrointestinal

Os nervos e os neurotransmissores desempenham um papel importante na regulação do funcionamento do trato GI. Na sua forma mais simples, a regulação neural ocorre quando um neurotransmissor é liberado de uma terminação nervosa localizada no trato GI e age sobre a célula inervada por esse neurônio. Entretanto, em alguns casos, não existem sinapses entre os nervos motores e as células efetoras do trato GI. A regulação neural do funcionamento GI é muito importante dentro dos órgãos, bem como entre as partes distantes desse trato.



Ao nível celular

Existem vários subtipos de receptores para os hormônios peptídicos reguladores liberados pelas células endócrinas da parede do intestino. A ação seletiva de receptores para os hormônios peptídicos é determinada pelas modificações pós-traducionais, que conferem a esses hormônios a capacidade de ligação seletiva aos receptores. Um exemplo desse processo é o peptídeo YY (PYY). Existem vários subtipos receptores para o PYY, que são classificados como Y1 a Y7. O PYY é liberado pelas células endócrinas da parede do intestino, principalmente em resposta aos ácidos graxos. Esse peptídeo é liberado com 36 aminoácidos e se liga aos receptores Y1, Y2 e Y5; entretanto, ele pode ser clivado em PYY3-36 pela enzima dipeptidil peptidase IV, uma peptidase de membrana. Essa forma de peptídeo liga-se de modo mais seletivo ao receptor Y2. Assim, a presença da enzima que cliva o peptídeo pode alterar a resposta biológica à secreção do PYY.



Na clínica

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é um peptídeo regulador liberado pelas CEEs da parede do intestino em resposta à presença de carboidratos e lipídeos luminais. O GLP-1 surge do processamento diferencial do gene do glucagon, o mesmo gene que é expresso no pâncreas e dá origem ao glucagon. O GLP-1 está envolvido na regulação do nível de glicose sanguínea por meio do estímulo da secreção de insulina e também da biossíntese de insulina. Os agonistas do receptor de GLP-1 melhoram a sensibilidade à insulina em modelos de animais e humanos diabéticos. A administração de GLP-1 reduz também o apetite e a ingestão de alimentos, assim como retarda o esvaziamento gástrico, respostas que podem contribuir para melhorar a tolerância à glicose. Os agonistas de longa duração para o receptor de GLP-1 (p. ex., exenatida) foram aprovados para o tratamento do diabetes do tipo 2.

A regulação neural do trato GI é surpreendentemente complexa. O trato GI é inervado por dois conjuntos de nervos, os sistemas nervosos intrínseco e extrínseco. O sistema nervoso extrínseco é identificado como os nervos que inervam o intestino com corpos celulares localizados fora da parede do intestino; esses nervos extrínsecos são parte do sistema nervoso autônomo (SNA). O sistema nervoso intrínseco, denominado também sistema nervoso entérico, apresenta corpos celulares que estão contidos na parede do intestino (plexos submucoso e mioentérico). Algumas funções exercidas pelo trato GI são altamente dependentes do sistema nervoso extrínseco, porém outras funções gastrointestinais podem ocorrer

independentemente do sistema nervoso extrínseco e são mediadas totalmente pelo SNE. Entretanto, os nervos extrínsecos muitas vezes podem modular o funcionamento do sistema nervoso intrínseco (Fig. 27.6).

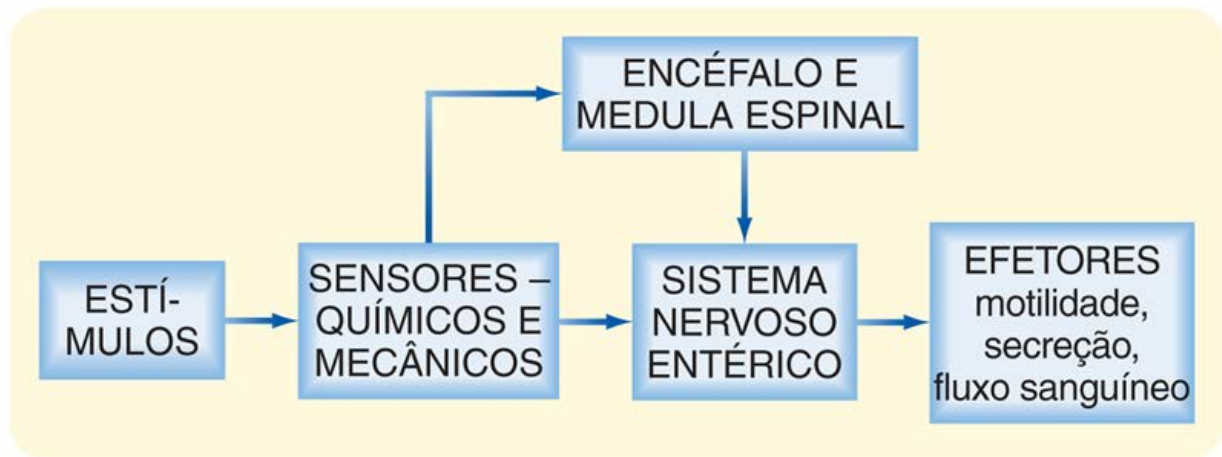
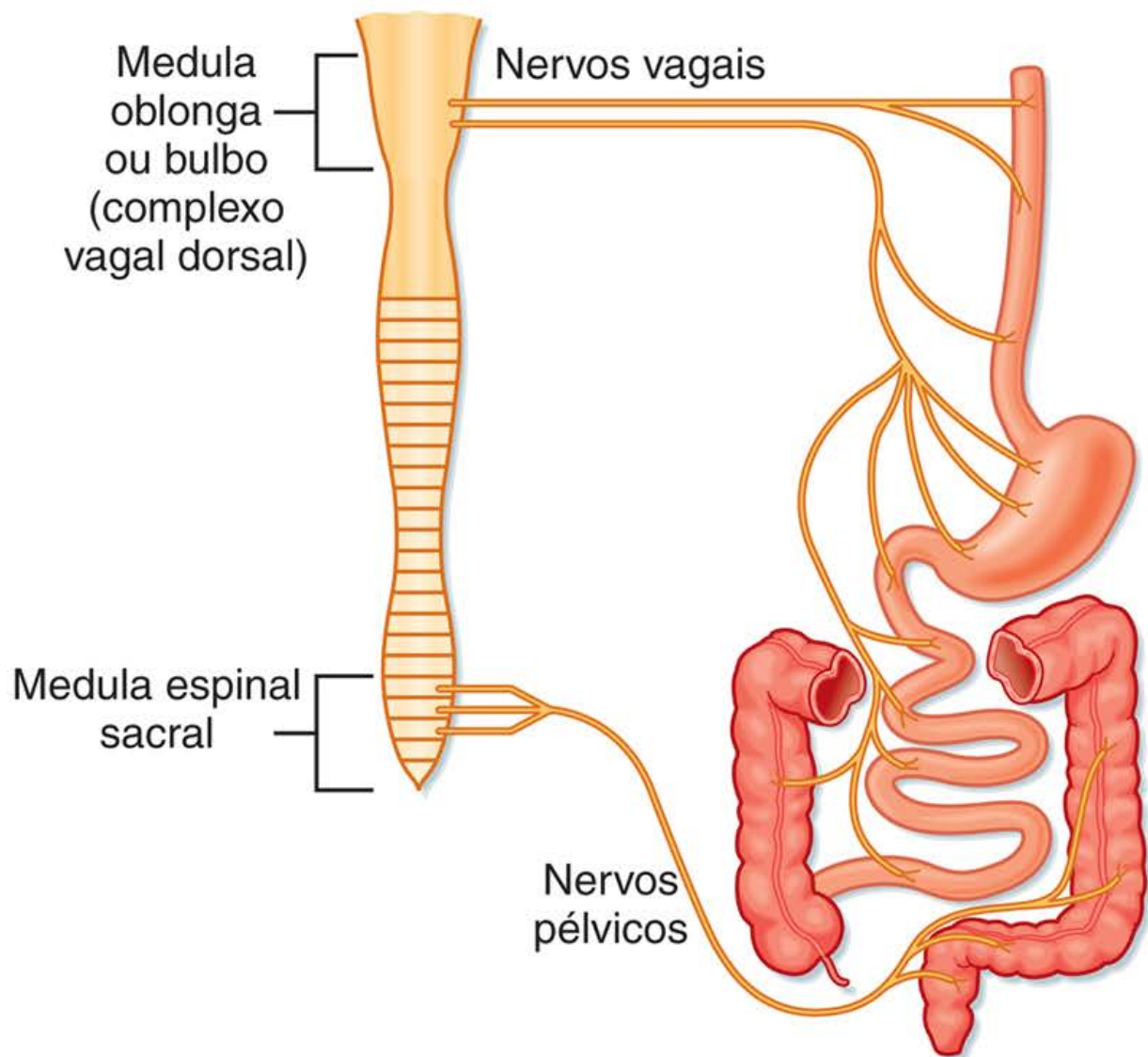


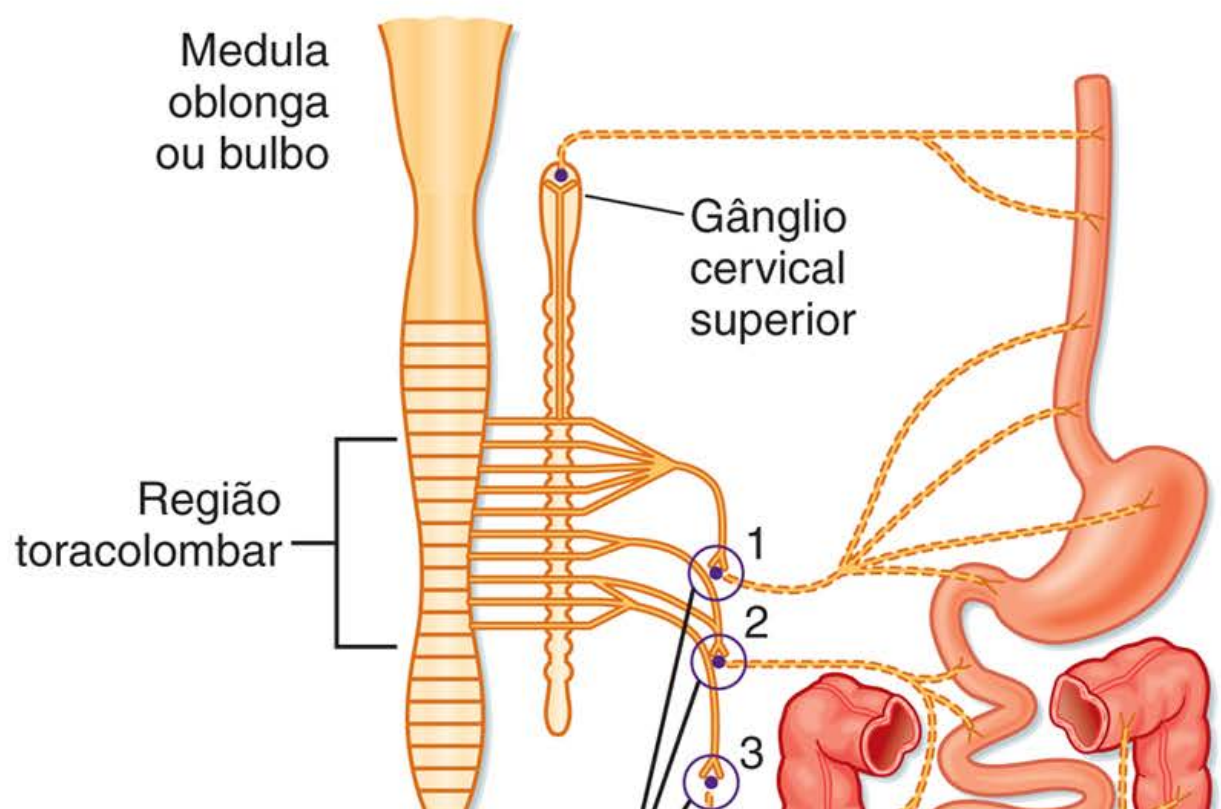
FIG. 27.6 Hierarquia do controle neural do funcionamento GI. Os estímulos para o trato GI a partir de uma refeição (p. ex., químico, mecânico e osmótico) ativam tanto as vias sensoriais intrínsecas quanto as extrínsecas (aférentes), que, por sua vez, ativam as vias reflexas neurais intrínsecas e extrínsecas.

Inervação Neural Extrínseca

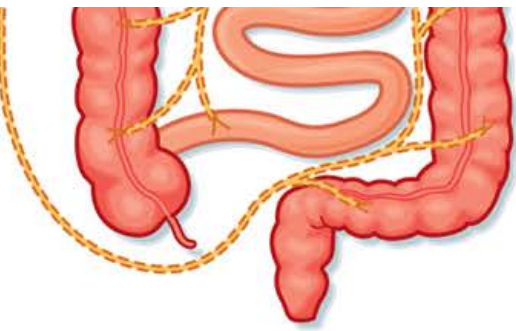
A inervação neural extrínseca para o trato GI é realizada através das duas divisões do SNA, denominadas inervações simpática e parassimpática (Fig. 27.7). A inervação parassimpática para o trato GI é feita através dos nervos pélvico e vago. O nervo vago, o 10º nervo craniano, inerva o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o pâncreas, a primeira parte do intestino, o ceco e a parte proximal do cólon. Os nervos pélvicos inervam a parte distal do cólon e a região anorretal, além de outros órgãos pélvicos que não fazem parte do trato GI.



A



Gânglios pré-vertebrais:
1. Celíaco
2. Mesentérico superior
3. Mesentérico inferior



B

FIG. 27.7 Inervação extrínseca do trato GI, sendo constituída das divisões parassimpática (A) e simpática (B) do sistema nervoso autônomo.

De acordo com a organização específica do sistema nervoso parassimpático, os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares estão situados no tronco encefálico (vago) ou na medula espinal sacra (pélvicos). Os axônios desses neurônios cursam pelos nervos (nervos vago e pélvicos, respectivamente) até o intestino, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares na parede do órgão, que, nesse caso, são os neurônios entéricos da parede do intestino. Esses nervos eferentes não inervam diretamente as células efectoras na parede do trato GI; a transmissão nervosa ocorre sempre por meio de um neurônio do SNE.

Conforme o modelo de transmissão do SNA, a sinapse existente entre os neurônios pré-ganglionar e pós-ganglionar é sempre do tipo nicotínico, ou seja, a sinapse entre esses neurônios é mediada pela acetilcolina que é liberada da terminação nervosa do neurônio pré-ganglionar e age nos receptores nicotínicos do neurônio pós-ganglionar, que, nesse caso, é um neurônio intrínseco.

A inervação simpática é suprida por corpos celulares na medula espinal e pelas fibras nervosas que terminam nos gânglios pré-vertebrais (gânglios celíaco, e mesentéricos superior e inferior); esses são os neurônios pré-ganglionares. Essas fibras nervosas fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares localizados nos gânglios, e as fibras destes últimos saem dos gânglios e se dirigem ao órgão-alvo acompanhando os principais vasos sanguíneos e seus ramos. Raramente existe sinapse nos gânglios paravertebrais (cadeia de gânglios), como ocorre na inervação simpática de outros sistemas orgânicos. Algumas fibras simpáticas vasoconstritoras inervam diretamente os vasos sanguíneos do trato GI, e outras fibras simpáticas inervam estruturas glandulares da parede do trato GI.

O SNA, tanto a divisão simpática quanto a parassimpática, também transporta as fibras dos neurônios aferentes (em direção aos neurônios do sistema nervoso central [SNC]); essas são fibras sensitivas. Os corpos celulares dos neurônios aferentes vagais estão situados no gânglio nodoso. Esses neurônios apresentam uma projeção central que termina no núcleo do trato solitário situado no tronco encefálico, e outra projeção terminal localizada na parede do trato GI. Os corpos celulares dos neurônios aferentes espinais que cursam junto com a via simpática estão separados por segmentos que se encontram nos gânglios das raízes dorsais. As terminações periféricas dos neurônios aferentes vagais e espinais estão localizadas em todas as camadas da parede intestinal, onde obtêm informações sobre o estado desse órgão e as enviam ao SNC. Dessa forma, o SNC recebe informações sobre o conteúdo luminal (p. ex., acidez, concentração de nutrientes, osmolalidade do conteúdo luminal), bem como sobre o grau de estiramento ou de contração da musculatura lisa. A inervação aferente é responsável também pela transmissão dos estímulos dolorosos ao SNC.

Os componentes de uma via reflexa — neurônios aferentes, interneurônios e neurônios eferentes — fazem parte da inervação extrínseca que se dirige ao trato GI. Esses reflexos podem ser mediados totalmente pelo nervo vago (denominados reflexo vagovagal), que possui fibras aferentes e eferentes. As fibras aferentes vagais enviam informações sensoriais ao SNC, onde realizam a sinapse com um interneurônio, que, por sua vez, ativa o motoneurônio eferente. Esses reflexos extrínsecos são muito importantes na regulação do funcionamento GI após a ingestão de uma refeição. Um exemplo de um reflexo vagovagal importante é o reflexo do relaxamento receptivo gástrico, no qual a distensão do estômago resulta no relaxamento da musculatura lisa nesse órgão; esse processo permite que o estômago encha sem que ocorra aumento na pressão intraluminal.

Em geral, como ocorre com outros sistemas orgânicos viscerais, os sistemas nervosos simpático e parassimpático tendem a trabalhar em oposição. Entretanto, esse processo não é tão simples como aquele que ocorre no sistema cardiovascular, por exemplo. A ativação do sistema nervoso parassimpático é importante na resposta integrativa a uma refeição, e diversos exemplos serão discutidos nos próximos capítulos. Geralmente, o sistema nervoso parassimpático causa a ativação de processos fisiológicos na parede do trato GI, embora existam exceções consideráveis. Em contrapartida, o sistema nervoso simpático tende a ser inibitório para o funcionamento GI, e é ativado com maior frequência em circunstâncias fisiopatológicas. Em geral, a ativação simpática inibe o funcionamento da musculatura lisa. A exceção desse processo é a inervação simpática dos esfíncteres GI, nos quais a ativação simpática tende a induzir contração da musculatura lisa. Além disso, o sistema nervoso simpático é muito importante na regulação do fluxo sanguíneo no trato GI.

Inervação Neural Intrínseca

O SNE é constituído por dois plexos principais, que são conjuntos de corpos de células nervosas (gânglios) e suas fibras, todos com origem na parede do trato GI (Fig. 27.8). O plexo mioentérico está localizado entre as camadas musculares circular e longitudinal, e o plexo submucoso situa-se na submucosa. As cadeias interganglionares ligam os neurônios nos dois plexos.

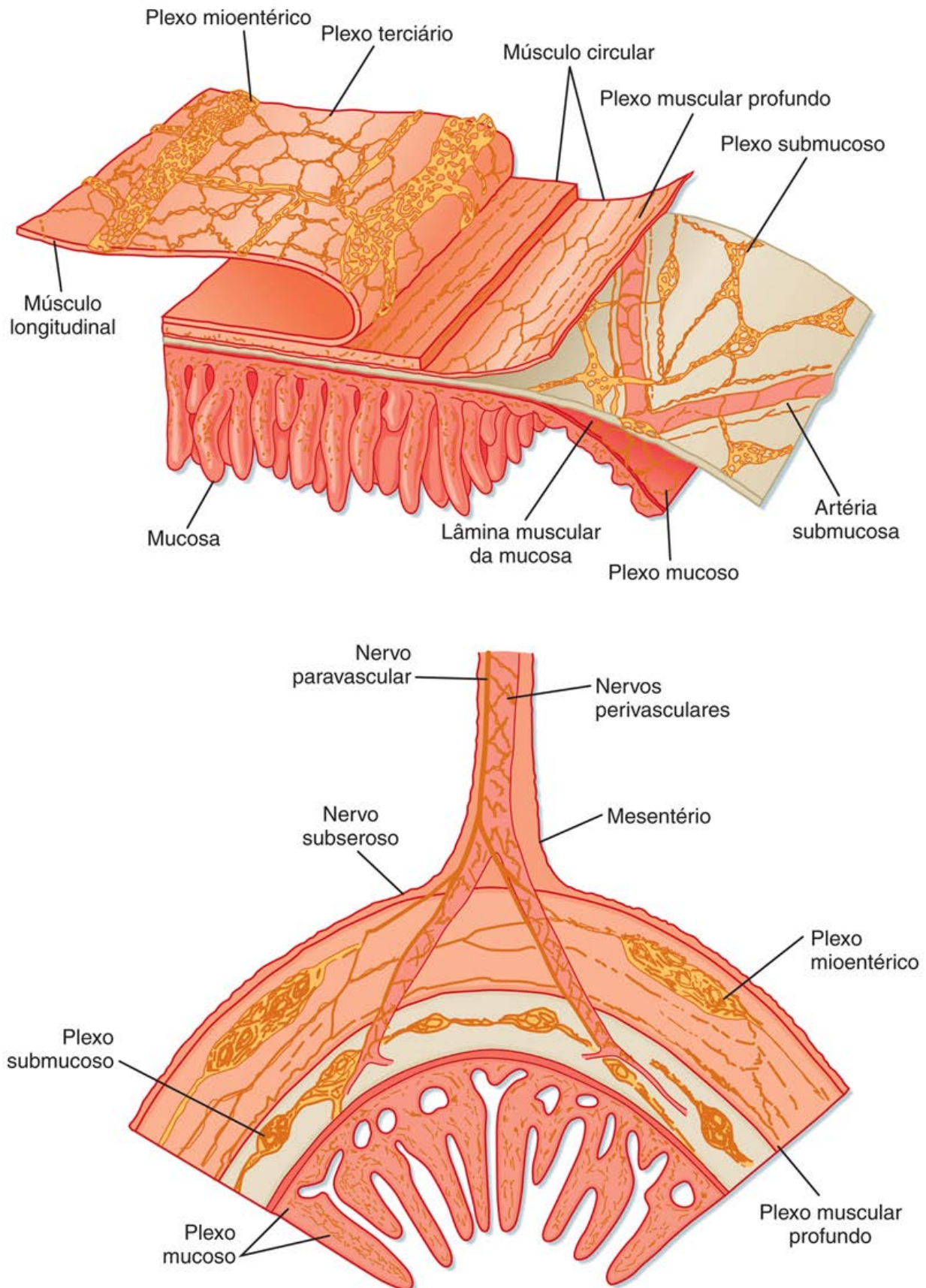


FIG. 27.8 O sistema nervoso entérico na parede do trato GI.

Os neurônios no SNE são caracterizados funcionalmente como neurônios aferentes, interneurônios ou neurônios eferentes, semelhantes aos neurônios na parte extrínseca do SNA. Assim, todos os componentes de uma via reflexa podem

ser contidos no SNE. Os estímulos na parede do trato GI são detectados pelos neurônios aferentes, que ativam os interneurônios e depois os neurônios eferentes para alterar o funcionamento. Desse modo, o SNE pode atuar de forma autônoma em relação à inervação extrínseca. Entretanto, os neurônios no SNE, como já observamos, são inervados pelos neurônios extrínsecos, e assim o funcionamento dessas vias reflexas pode ser modulado pelo sistema nervoso extrínseco. Como o SNE é capaz de realizar suas próprias funções integrativas e vias reflexas complexas, é às vezes denominado “pequeno cérebro do intestino” como resultado da sua importância e complexidade. Estima-se que existam no SNE tantos neurônios quantos existem na medula espinal. Além disso, muitos hormônios GI agem também como neurotransmissores no SNE e do encéfalo em regiões envolvidas na eferência autônoma. Esses mediadores e peptídeos reguladores são, por essa razão, denominados peptídeos cerebrointestinais, e os componentes intrínsecos e extrínsecos que inervam o intestino são, às vezes, denominados eixo cerebrointestinal.

Resposta do Trato GI a uma Refeição

Este capítulo introdutório apresenta uma visão geral da anatomia e dos mecanismos reguladores do trato GI. Com o objetivo de fornecer detalhes da fisiologia GI, nos próximos capítulos será discutida a resposta integrada a uma refeição. A resposta a uma refeição é dividida classicamente nas seguintes fases: cefálica, oral, esofágica, gástrica, duodenal e intestinal. Em cada fase, a refeição apresenta certos estímulos (p. ex., químico, mecânico e osmótico) que ativam as diferentes vias (p. ex., reflexos neurais, parácrinos e humorais) que resultam em alterações na função efetora (p. ex., secreção e motilidade). Existe um cruzamento considerável de informações entre os mecanismos reguladores que têm sido descritos, e esse processo será discutido nos próximos capítulos. Como ocorre na manutenção da homeostasia em outros sistemas do corpo, o controle do funcionamento GI requer mecanismos reguladores complexos que detectem e atuem de modo dinâmico.



Na clínica

A doença de Hirschprung é um distúrbio congênito do sistema nervoso entérico caracterizado pela incapacidade de eliminar o mecônio no nascimento ou pela constipação intestinal grave na infância. Os achados característicos são a ausência de neurônios mioentéricos e submucosos na parte distal do cólon e no reto. Trata-se de um distúrbio poligênico, no qual se observam mutações características em pelo menos três classes diferentes de genes envolvidos no desenvolvimento e na diferenciação neuronal.

Pontos-Chave

1. O trato GI é um tubo dividido em regiões que desempenham diferentes funções associadas à digestão e à absorção.
2. O revestimento do trato GI é composto pelas camadas mucosa, submucosa e muscular.
3. Há três mecanismos de controle: o hormonal, o parácrino e o neurócrino.
4. A inervação do trato GI é particularmente interessante, pois é formada por dois componentes, o intrínseco e o extrínseco, que interagem entre si.
5. A inervação extrínseca (corpos celulares fora da parede do trato GI) consiste nas duas divisões do SNA: simpática e parassimpática. Ambas apresentam um componente sensorial (aferente) importante.
6. O sistema nervoso intrínseco ou entérico (corpos celulares na parede do trato GI) pode agir de forma independente da inervação neural extrínseca.
7. Quando uma refeição está em diferentes regiões do trato GI, os mecanismos sensoriais detectam a presença dos nutrientes e preparam as respostas fisiológicas adequadas por parte de cada região do trato GI. Essas respostas são mediadas pelas vias endócrinas, parácrinas e neurócrinas.

Leituras Adicionais

- Baldwin GS. Posttranslational modification of gastrointestinal peptides. In: Johnson LR, ed. Physiology of the GI Tract. Waltham, MA: Academic Press; 2012.
- Brierley SM, et al. Innervation of the gastrointestinal tract by spinal and vagal afferent nerves. In: Johnson LR, ed. Physiology of the GI Tract. Waltham, MA: Academic Press; 2012.
- Brookes SJ, et al. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:286–296.
- Chao C, Hellmich MR. Gastrointestinal peptides: gastrin, cholecystokinin, somatostatin and ghrelin. In: Johnson LR, ed. Physiology of the GI Tract. Waltham, MA: Academic Press; 2012.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:286–294.

Gomez GA, et al. Postpyloric gastrointestinal peptides. In: Johnson LR, ed. Physiology of the GI Tract. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Parker HE, et al. The role of gut endocrine cells in control of metabolism and appetite. *Exp Physiol*. 2014;99:1116–1120.

Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95:513–548.

* Nota da Revisão Científica: Também abreviadas como células ECL (do inglês, enterochromaffin-like cell.)

Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada a uma Refeição

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Quais são as estruturas da anatomia funcional das glândulas salivares, incluindo seus elementos secretores?
2. O que são as fases cefálica e oral (o que, por que, e como esse processo ocorre) da resposta a uma refeição?
3. Quais são os princípios gerais de secreção ao longo do trato intestinal (GI) (de onde vêm as secreções, e quais são seus componentes)?
4. Como os componentes da secreção variam conforme a glândula ou região do trato GI?
5. Qual a correlação entre a composição e as funções da secreção salivar?
6. Como são geradas e reguladas as secreções primárias e secundárias nas glândulas salivares?
7. Qual é a sequência de eventos na deglutição?
8. Quais são os estímulos das vias neurais que geram as peristaltes esofágicas primária e secundária?
9. Quais são as alterações que ocorrem na motilidade gástrica durante a deglutição, e qual é a importância desses processos?
10. Quais são as principais funções do esôfago e das estruturas a ele associadas em termos de proteção e propulsão?

Este capítulo descreverá os processos que ocorrem no trato gastrointestinal (GI) nas fases iniciais da resposta integrada a uma refeição. São evidenciadas alterações na fisiologia do trato GI (1) antes do alimento ser ingerido (fase cefálica), (2) quando o alimento ingerido está na boca (fase oral), e (3) quando o alimento é transferido da boca para o esôfago (fase esofágica). As respostas do trato GI à presença de alimentos estão associadas principalmente à preparação do trato GI para a digestão e absorção.

Fases Cefálica e Oral

A principal característica da fase cefálica é a ativação do trato GI em prontidão para a refeição. Os estímulos envolvidos são cognitivos e incluem a antecipação ou pensamento sobre o consumo de alimentos, entrada olfativa, entrada visual (visualizando ou sentindo o aroma do alimento apetitoso quando estamos com fome) e a entrada auditiva. Esse último estímulo pode ser uma ligação inesperada, porém foi demonstrado claramente nos experimentos de condicionamento clássico de Pavlov nos quais ele relacionou um estímulo auditivo à apresentação de alimentos para cães; eventualmente, o estímulo auditivo isolado poderia estimular a secreção. Uma analogia da vida real é, presumivelmente, comunicar que o jantar está pronto. Todos esses estímulos causam aumento da descarga parassimpática neural excitatória para o trato GI. A entrada sensorial (p. ex., cheiro) estimula os nervos sensoriais que ativam a descarga parassimpática do tronco encefálico.

Os sítios cerebrais superiores (p. ex., sistema límbico, hipotálamo, córtex) estão envolvidos também nos componentes cognitivos dessa resposta. A resposta pode ser tanto positiva quanto negativa; desse modo, a expectativa do alimento e o estado psicológico de um indivíduo, como a ansiedade, pode alterar a resposta cognitiva à refeição. Entretanto, a via final comum é a ativação do núcleo motor dorsal no tronco encefálico, a região onde surgem os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares vagais. A ativação dos núcleos leva ao aumento da atividade nas fibras eferentes que passam para o trato GI no nervo vago. Em contrapartida, as fibras eferentes ativam os motoneurônios pós-ganglionares (“moto” vem de motores, designados assim porque sua ativação causa a alteração da função de uma célula efetora). O aumento do fluxo parassimpático melhora a secreção salivar, a secreção gástrica ácida, a secreção de enzimas pancreáticas, a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi (o esfíncter entre o ducto biliar comum e o duodeno). Todas essas respostas melhoram a capacidade do trato GI para receber e realizar a digestão do alimento que é ingerido. A resposta salivar é mediada através do nono nervo craniano; as respostas remanescentes são mediadas através do nervo vago.

Muitas das características da fase oral são indistinguíveis da fase cefálica. A única diferença é que o alimento está em contato com a superfície do trato GI. Dessa forma, existem estímulos adicionais gerados a partir da boca, tanto mecânicos quanto químicos (paladar). Entretanto, muitas das respostas iniciadas pela presença de alimento na cavidade oral são idênticas àquelas iniciadas na fase cefálica, pois a via eferente é a mesma. As respostas iniciadas especificamente na boca, que consistem principalmente da estimulação da secreção salivar, serão discutidas posteriormente.

A boca é importante para a ruptura mecânica do alimento e para o início da digestão. A mastigação divide e mistura o alimento com as enzimas amilase salivar e lipase lingual, assim como com a glicoproteína mucina, que lubrifica o alimento para a mastigação e a deglutição. A absorção que ocorre na boca é mínima, embora o álcool e alguns fármacos sejam absorvidos a partir da cavidade oral, e esse processo pode ser clinicamente importante. No entanto, assim como ocorre na fase cefálica, é importante compreender que a estimulação da cavidade oral inicia respostas mais distais no trato GI, tais como o aumento da secreção gástrica ácida, o aumento da secreção de enzimas pancreáticas, a contração da vesícula biliar, e o relaxamento do esfíncter de Oddi, mediados através da via vagal eferente.

Propriedades da Secreção

Considerações Gerais

As secreções no trato GI são provenientes das glândulas associadas a esse trato (glândulas salivares, pâncreas e fígado), das glândulas formadas pela própria parede do trato GI (p. ex., glândulas submucosas no esôfago e no duodeno), e da própria mucosa intestinal. A natureza exata dos produtos secretados pode variar de forma muito significativa, dependendo da função daquela região do trato GI. Entretanto, essas secreções apresentam várias características em comum. As secreções do trato GI e das glândulas a ele associadas são água, eletrólitos, proteína e agentes humorais. A água é fundamental para gerar um ambiente aquoso para uma ação enzimática eficiente. A secreção de eletrólitos é importante para gerar os gradientes osmóticos que direcionam o movimento da água. As enzimas digestivas no fluido secretado catalisam a degradação (ou quebra) de macronutrientes no alimento ingerido. Além disso, muitas outras proteínas secretadas ao longo do trato GI desempenham funções especializadas; algumas das quais são relativamente bem compreendidas, tais como as da mucina e das imunoglobulinas, e outras estão apenas começando a ser compreendidas, tais como as dos peptídeos trefol^{*}.

A secreção é iniciada por vários sinais associados à refeição, o que inclui componentes químicos, osmóticos e mecânicos. A secreção é provocada pela ação de substâncias efetoras específicas denominadas secretagogos, que atuam nas células secretoras. Os secretagogos funcionam de uma das três formas que já foram descritas no [Capítulo 27](#) — endócrina, parácrina e neurócrina.

Constituintes das Secreções

Dependendo das condições particulares requeridas naquela parte específica do trato GI, os componentes secretores inorgânicos são específicos de regiões ou de glândulas. Os componentes inorgânicos são eletrólitos, tais como H^+ e HCO_3^- . Dois exemplos de secreções diferentes são o ácido (HCl) do estômago, que é importante para ativar a pepsina e iniciar a digestão de proteínas, e o HCO_3^- no duodeno, que neutraliza o ácido gástrico e fornece as condições ideais para a ação das enzimas digestivas no intestino delgado.

Os componentes secretores orgânicos são também específicos de glândulas ou de órgãos, e dependem da função dessa região do trato GI. Os constituintes orgânicos são enzimas (para a digestão), mucina (para a lubrificação e proteção da mucosa), e abrangem outros fatores, como os fatores de crescimento, as imunoglobulinas, os ácidos biliares e fatores absorptivos.

Secreção Salivar

Durante as fases cefálica e oral da refeição, ocorre uma considerável estimulação da secreção salivar. A saliva desempenha várias funções, incluindo aquelas importantes para as respostas integrativas a uma refeição e para outros processos fisiológicos ([Quadro 28.1](#)). As principais funções da saliva na digestão são lubrificação e umidificação do alimento para a deglutição, solubilização do material para o paladar, início da digestão de carboidratos, e depuração e neutralização do

refluxo das secreções gástricas no esôfago. A saliva apresenta também ações antibacterianas que são importantes para a saúde completa da cavidade oral e dos dentes.

Quadro 28.1 Funções da Saliva e da Mastigação

Ruptura do alimento para produzir pedaços menores
Formação de um bolo alimentar para a deglutição
Início da digestão de lipídeos e amido
Facilitação do paladar
Produção de estímulos intraluminais no estômago
Regulação da ingestão de alimentos e do comportamento ingestivo
Limpeza da boca e ação antibacteriana seletiva
Neutralização dos conteúdos gástricos refluxados
Crescimento mucoso e proteção da parte restante do trato GI
Ajuda na fala

Anatomia Funcional das Glândulas Salivares

Existem três pares das principais glândulas salivares: parótida, submandibular e sublingual. Além disso, muitas glândulas menores são encontradas na língua, nos lábios e no palato. Essas glândulas são as típicas estruturas tubuloalveolares das glândulas localizadas no trato GI (Fig. 28.1). A porção acinar da glândula é classificada de acordo com a sua secreção principal: serosa (“aquosa”), mucosa ou mista. A glândula parótida produz principalmente a secreção serosa, a glândula sublingual secreta principalmente o muco, e a glândula submandibular produz uma secreção mista.

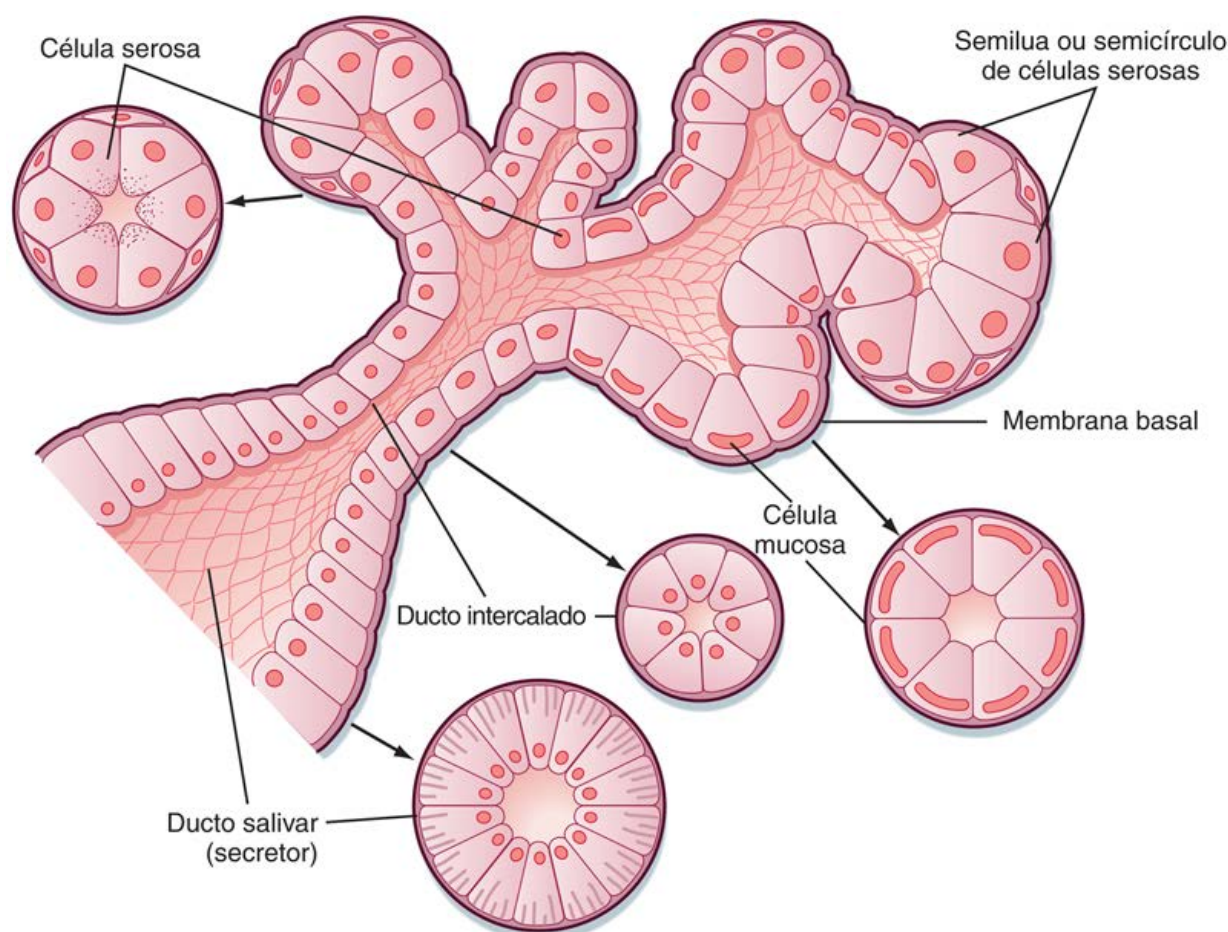


FIG. 28.1 Estrutura geral das glândulas secretoras tubuloalveolares (p. ex., glândulas salivares, pâncreas) associadas ao trato digestivo.

As células nas partes terminais secretoras, ou ácinos, são denominadas células acinares e são caracterizadas por núcleos localizados basalmente*, retículo endoplasmático rugoso abundante, e grânulos secretórios localizados apicalmente** que contêm a enzima amilase e outras proteínas secretadas. Existem também células mucosas nos ácinos; os grânulos nessas células são maiores e contêm a glicoproteína especializada mucina. Existem três tipos de ductos na glândula que transportam secreções dos ácinos para a sua abertura na boca e também modificam a secreção: os ductos intercalados, que

drenam o fluido acinar para os ductos maiores, os ductos estriados, que então esvaziam nos ductos excretorios maiores. Além disso, um único grande ducto em cada glândula drena a saliva para a boca. As células ductais que revestem os ductos estriados em particular modificam a composição iônica e a osmolaridade da saliva.

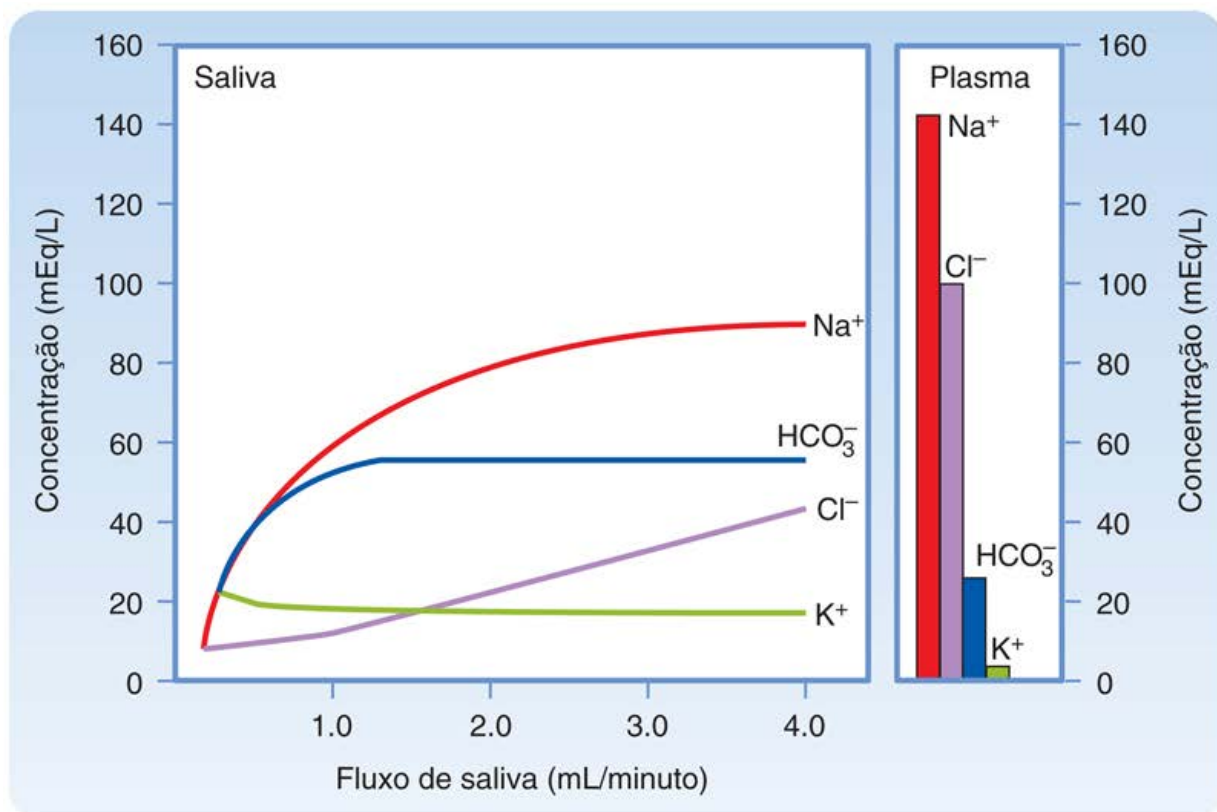
Composição da Saliva

As propriedades importantes da saliva são a grande taxa de fluxo relativa à massa da glândula, a baixa osmolaridade; a alta concentração de K^+ ; e os constituintes orgânicos, tais como enzimas (amilase, lipase), mucina, e fatores de crescimento. Os últimos que foram mencionados não são importantes na resposta integrada a uma refeição, mas são fundamentais para a manutenção a longo prazo do revestimento do trato GI.

A composição inorgânica é totalmente dependente do estímulo e da taxa de fluxo salivar. Nos humanos, a secreção salivar é sempre hipotônica. Os principais componentes são Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Ca^{++} , Mg^{++} e Cl^- . O fluoreto pode ser secretado na saliva, e a secreção de fluoreto forma a base do tratamento com fluoreto oral para a prevenção das cáries dentárias. A concentração de íons varia com a taxa de secreção; a taxa de fluxo da secreção salivar é estimulada durante o período pós-prandial.

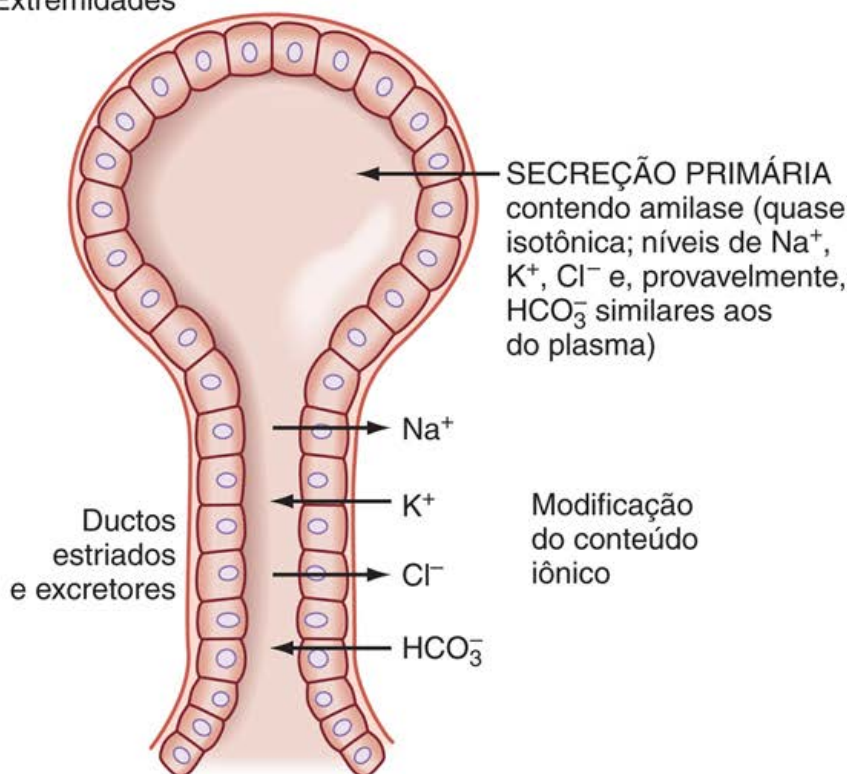
A secreção primária é produzida pelas células acinares nas partes terminais secretoras (ou ácinos) e é modificada pelas células ductais conforme a saliva passa através dos ductos. A secreção primária é isotônica, e a concentração dos principais íons é semelhante àquela existente no plasma. A secreção é predominantemente controlada pela sinalização dependente de Ca^{++} , que abre os canais de Cl^- (cloreto) apicais nas células acinares. Desse modo, o Cl^- flui para o lúmen ductal e estabelece um gradiente osmótico e elétrico. Considerando-se que o epitélio do ácino é relativamente permeável, o Na^+ e a água então fluem através desse epitélio por meio de junções oclusivas (i. e., por meio de transporte paracelular). O movimento transcelular da água também pode ocorrer mediado por canais de água específicos, as aquaporinas 5. O conteúdo de amilase e a taxa de secreção de fluido variam com o tipo e o nível de estímulo. Conforme o fluido passa ao longo dos ductos, as células dos ductos excretorios e estriados modificam a composição iônica da secreção primária para produzir a secreção secundária. As células dos ductos reabsorvem Na^+ e Cl^- , e secretam K^+ e HCO_3^- no lúmen. O Na^+ é trocado por prótons, porém alguns dos prótons secretados são reabsorvidos na permuta com o K^+ . Por outro lado, o HCO_3^- é secretado apenas em troca de Cl^- , alcalinizando, assim, a secreção salivar.

Em repouso, a secreção salivar é hipotônica e levemente alcalina. A alcalinidade da saliva é importante na restrição do crescimento microbiano na boca, bem como na neutralização do refluxo de ácido gástrico uma vez que a saliva é deglutida. Quando a secreção salivar é estimulada, ocorre uma pequena redução na concentração de K^+ (mas permanece sempre acima das concentrações plasmáticas), a concentração de Na^+ aumenta em direção aos níveis plasmáticos, e as concentrações de Cl^- e HCO_3^- também aumentam, e, assim, o fluido secretado torna-se ainda mais alcalino (Fig. 28.2). Observe que a secreção de HCO_3^- pode ser estimulada diretamente pela ação de secretagogos nas células ductais. O epitélio do ducto é relativamente fechado e não expressa aquaporinas, e desse modo a água não pode seguir os íons de forma rápida o suficiente para manter a isotonicidade em taxas de fluxo moderadas ou altas durante a secreção salivar estimulada. Assim, com um aumento na taxa de secreção, há menor tempo para a modificação iônica pelas células ductais, e a saliva resultante apresenta maior semelhança com a secreção primária, ou seja, o plasma. Entretanto, a $[HCO_3^-]$ permanece elevada por causa do estímulo da secreção oriunda das células ductais e possivelmente das células acinares (Fig. 28.2).



A

Extremidades



B

FIG. 28.2 A, A composição da secreção salivar como uma função da taxa de fluxo salivar comparada com a concentração de íons no plasma. A saliva é hipotônica ao plasma em todas as taxas de fluxo. A $[HCO_3^-]$ na saliva excede a dosagem existente no plasma, exceto nas taxas de fluxo muito baixas. B, Representação esquemática do modelo de dois estádios da secreção salivar. A secreção primária contendo amilase e eletrólitos é produzida nas células acinares. A concentração de eletrólitos no plasma é similar àquela existente na secreção primária, porém é modificada quando essa secreção passa através de ductos que absorvem Na⁺ e Cl⁻ e secretam K⁺ e HCO₃⁻.

Os constituintes orgânicos da saliva — proteínas e glicoproteínas — são sintetizados, armazenados e secretados pelas células acinares. Os principais produtos são a amilase (uma enzima que inicia a digestão de amido), a lipase (importante para a digestão de lipídeos), a glicoproteína (mucina, que forma muco quando hidratada) e a lisozima (que ataca as paredes celulares bacterianas para limitar a colonização de bactérias na boca). Embora a amilase salivar inicie o processo de digestão de carboidratos, essa enzima não é necessária nos adultos saudáveis por causa do excesso de amilase pancreática. De forma semelhante, a importância da lipase lingual ainda está indefinida.

Metabolismo e Fluxo Sanguíneo das Glândulas Salivares

As glândulas salivares produzem um fluxo extraordinário de saliva. A taxa máxima de produção de saliva nos humanos é de aproximadamente 1mL/min/g de glândula; assim, nessa taxa, as glândulas estão produzindo seu próprio peso em saliva a cada minuto. As glândulas salivares apresentam um elevado metabolismo e um alto fluxo sanguíneo; ambos são proporcionais à taxa de formação de saliva. O fluxo sanguíneo quando as glândulas salivares estão em secreção máxima é de aproximadamente 10 vezes o de uma massa igual de músculo esquelético em contração ativa. A estimulação dos nervos parassimpáticos para as glândulas salivares aumenta o fluxo sanguíneo dilatando a vasculatura das glândulas. O polipetídeo intestinal vasoativo (PIV) e a acetilcolina são liberados pelos terminais nervosos parassimpáticos nas glândulas salivares e contribuem para a vasodilatação durante a atividade secretora.

Regulação da Secreção Salivar

O controle da secreção salivar é exclusivamente neural. Em contrapartida, o controle de muitas outras secreções GI é principalmente hormonal. A secreção salivar é estimulada tanto pelas divisões simpáticas quanto pelas parassimpáticas do sistema nervoso autônomo. A excitação dos nervos simpáticos ou parassimpáticos para as glândulas salivares estimula a secreção salivar. O controle fisiológico primário das glândulas salivares durante a resposta a uma refeição é realizado pelo sistema nervoso parassimpático. Quando ocorre a interrupção do suprimento parassimpático, a salivação é gravemente prejudicada e as glândulas salivares atrofiam.

As fibras simpáticas para as glândulas salivares originam-se do gânglio cervical superior. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares seguem através dos ramos dos nervos faciais e glossofaríngeos (VII e IX nervos cranianos, respectivamente). Essas fibras formam sinapses com os neurônios pós-ganglionares nos gânglios situados nas glândulas salivares ou próximos das mesmas. As células acinares e os ductos são supridos com as terminações nervosas parassimpáticas.

A estimulação parassimpática aumenta a síntese e a secreção da amilase salivar e das mucinas, melhora as ações de transporte do epitélio ductal, aumenta acentuadamente o fluxo sanguíneo para as glândulas, e estimula o metabolismo e o crescimento glandulares.

Mecanismos Iônicos da Secreção Salivar

Transporte Iônico nas Células Acinares

A [Figura 28.3](#) mostra uma visão simplificada dos mecanismos de secreção de íons pelas células acinares serosas. A membrana basolateral da célula contém ATPase de Na^+/K^+ e um cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. O gradiente de concentração para o Na^+ através da membrana basolateral, que é dependente da ATPase de Na^+/K^+ , produz a força impulsional para a entrada de Na^+ , K^+ e Cl^- na célula. Cl^- e HCO_3^- deixam a célula acinar e entram no lúmen através de um canal de ânions situado na membrana apical da célula acinar. Essa secreção de ânions promove a entrada de Na^+ e, assim, da água no lúmen acinar através das junções celulares ligeiramente permeáveis.

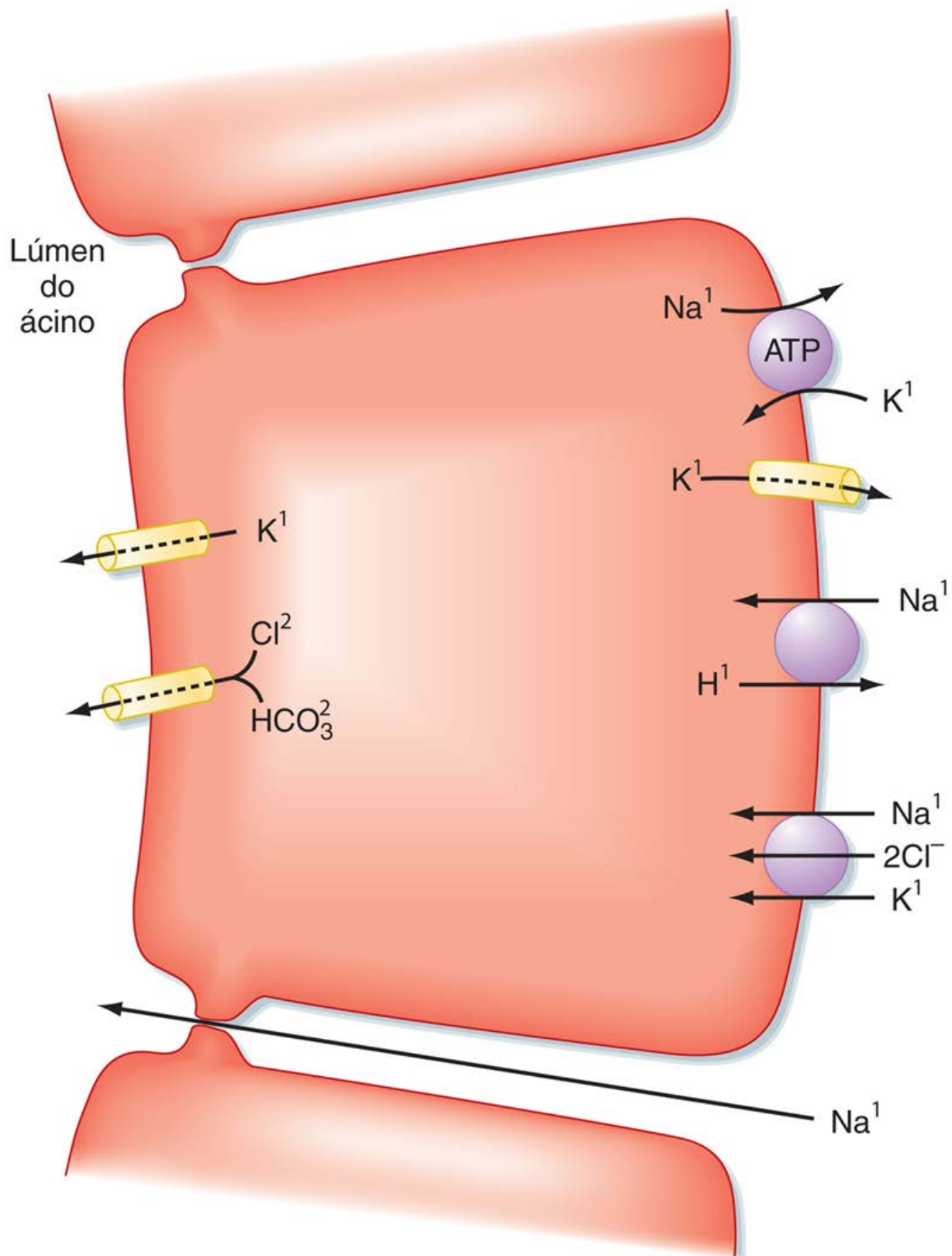


FIG. 28.3 Mecanismo de transporte iônico envolvido nas secreções de amilase e de eletrólitos nas células acinares salivares.

A secreção de fluido de células acinares é muito aumentada em resposta às elevações da $[Ca^{++}]$ intracelular como resultado da ativação do receptor muscarínico para acetilcolina.

Transporte Iônico nas Células Ductais

A Figura 28.4 mostra um modelo simplificado dos processos de transporte iônico nas células epiteliais dos ductos estriado e excretor. A ATPase de Na^+ / K^+ localizada na membrana basolateral mantém os gradientes eletroquímicos para Na^+ e K^+ que impulsionam a maioria dos outros processos de transporte iônico da célula. Na membrana apical, a operação paralela dos transportadores antiportes para Na^+/H^+ , para Cl^-/HCO_3^- e para H^+/K^+ resulta na absorção de Na^+ e Cl^- do

lúmen e secreção de K^+ e HCO_3^- para o lúmen. A impermeabilidade relativa do epitélio ductal à água evita que os ductos absorvam água em excesso por osmose.

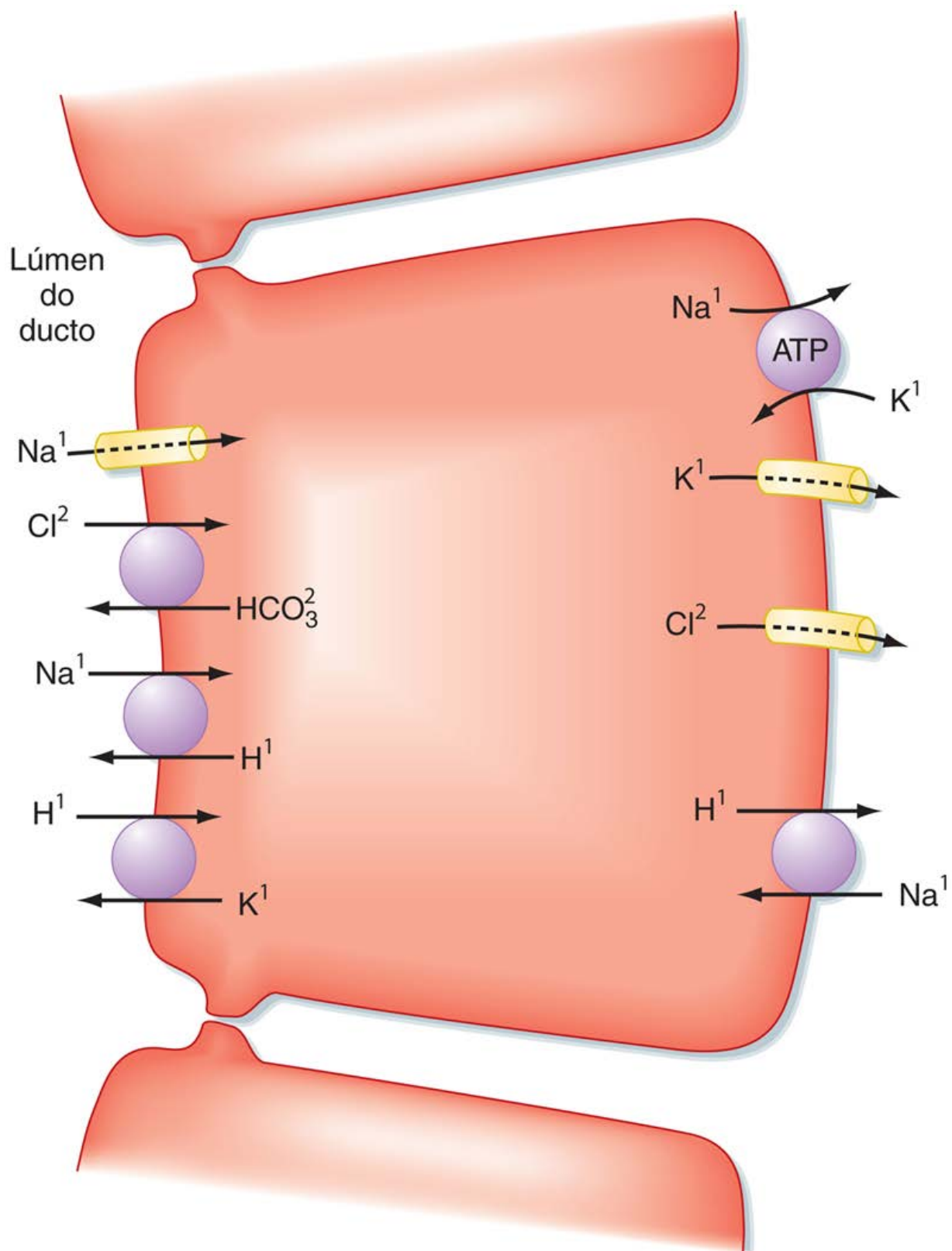


FIG. 28.4 Mecanismo de transporte iônico envolvido na secreção e na absorção nas células epiteliais dos ductos estriado e excretor da glândula salivar.

Deglutição

A deglutição pode ser iniciada voluntariamente, mas depois esse processo se dá quase inteiramente sob controle reflexo. O reflexo da deglutição é uma sequência de eventos rigidamente ordenados que levam o alimento da boca para a faringe e de lá para o estômago. Esse reflexo inibe também a respiração e evita a entrada de alimento na traqueia durante a deglutição. A via aferente do reflexo da deglutição começa quando os receptores de estiramento, mais notadamente aqueles

próximos à abertura da faringe, são estimulados. Os impulsos sensoriais desses receptores são transmitidos para uma área do bulbo e na ponte inferior denominada centro de deglutição. Os impulsos motores seguem do centro de deglutição para a musculatura da faringe e esôfago superior através de vários nervos cranianos e para o restante do esôfago pelos motoneurônios vagais.

A sequência dos eventos na deglutição é mostrada na [Figura 28.5](#). A fase voluntária de deglutição é iniciada quando a ponta da língua separa um bolo da massa de alimento na boca. Primeiro, a ponta da língua e, a seguir, as partes posteriores da língua pressionam contra o palato duro. A ação da língua move o bolo alimentar para cima e depois para trás da boca. Esse bolo é forçado para a faringe, onde estimula os receptores de tato, que iniciam o reflexo da deglutição. A fase faríngea da deglutição envolve a sequência de eventos especificada a seguir, que ocorrem em menos de um segundo:

1. O palato mole é puxado para cima e as dobras palatofaríngeas movimentam-se para dentro uma em direção à outra; esses movimentos evitam o refluxo do alimento para a nasofaringe e abrem uma estreita passagem pela qual o alimento se move para a faringe.
2. As cordas vocais aproximam-se e a laringe é movida para trás e para cima contra a epiglote; essas ações evitam que o alimento entre na traqueia e ajudam a abrir o esfíncter esofágico superior (EES).
3. O EES relaxa para receber o bolo alimentar.
4. Os músculos constritores superiores da faringe contraem-se fortemente para forçar o bolo alimentar para dentro profundamente na faringe.

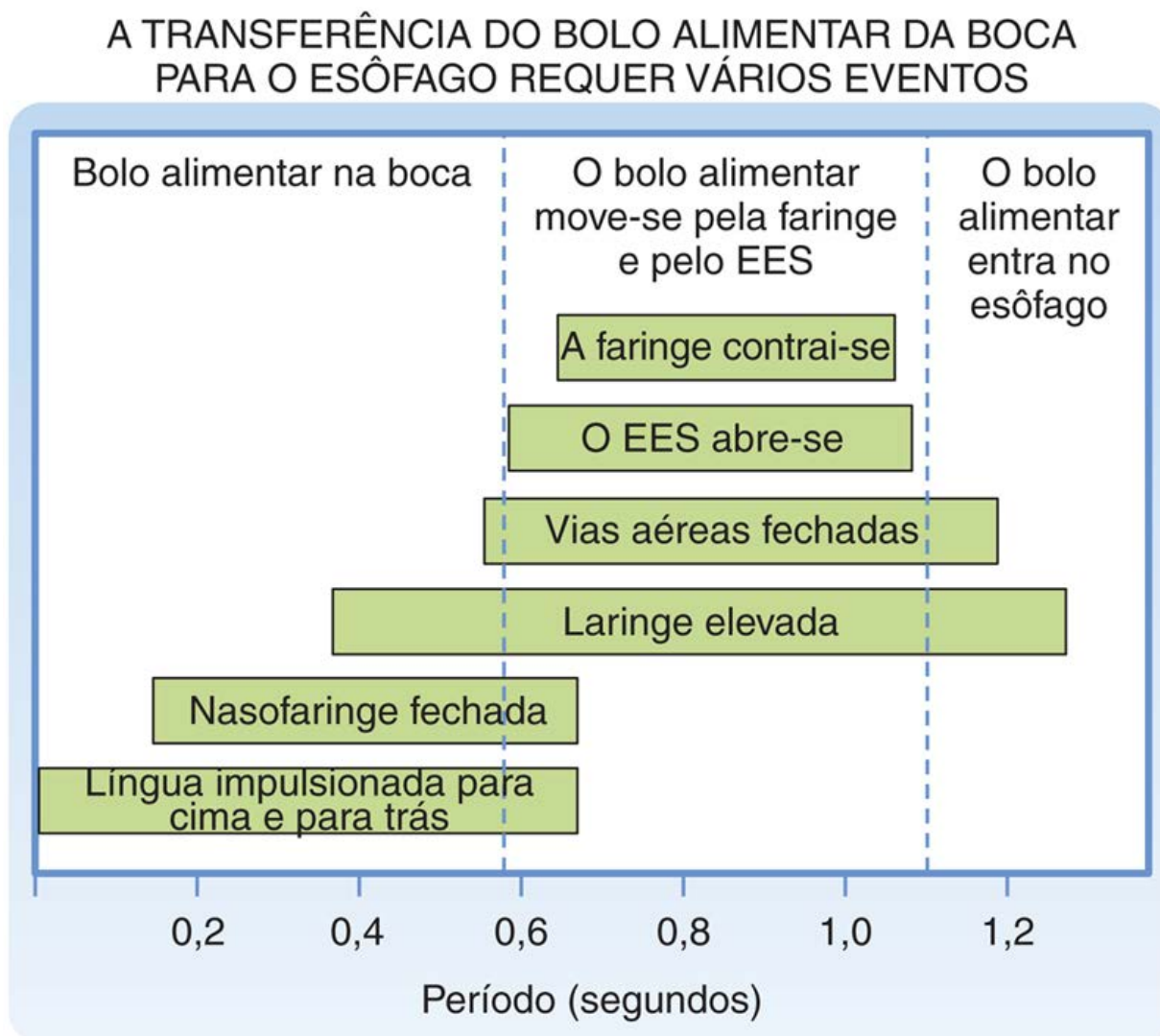


FIG. 28.5 Período dos eventos motores na faringe e no esfíncter esofágico superior (EES) durante uma deglutição.



Ao nível celular

As células acinares e as células ductais das glândulas salivares respondem tanto aos agonistas adrenérgicos quanto aos colinérgicos. Os nervos estimulam a liberação de acetilcolina, norepinefrina, substância P e peptídeo intestinal vasoativo

(PIV) pelas glândulas salivares, e esses hormônios aumentam a secreção de amilase e o fluxo de saliva. Esses neurotransmissores atuam principalmente elevando a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) e aumentando a concentração de Ca^{++} no citosol. A acetilcolina e a substância P, atuando nos receptores muscarínico e de taquicínina, respectivamente, aumentam a concentração citossólica de Ca^{++} nas células acinares serosas. Em contrapartida, a norepinefrina, atuando nos receptores β , e o PIV, ligando-se ao seu receptor, elevam a concentração de AMPC nas células acinares. Os agonistas que elevam a concentração de AMPC nas células acinares serosas desencadeiam uma secreção que é rica em amilase; os agonistas que mobilizam Ca^{++} desencadeiam uma secreção que é mais volumosa, mas apresenta uma concentração menor de amilase. Os agonistas mobilizadores de Ca^{++} podem também elevar a concentração de monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), que pode mediar os efeitos tróficos causados por esses agonistas.



Na clínica

A xerostomia, ou boca seca, é causada pela secreção salivar deficiente. Pode ser congênita ou se desenvolver como parte de um processo autoimune. A redução na secreção reduz o pH na cavidade oral, o que causa a cárie dentária e está associado a erosões esofaríngeas. A secreção reduzida causa também dificuldade na deglutição.



Na clínica

A capacidade para medir e monitorar uma ampla gama de componentes moleculares que são indicadores de saúde geral é útil no diagnóstico e monitoramento. A saliva é de fácil acesso, e a sua coleta não é um procedimento invasivo. A saliva é usada para identificar indivíduos com doença (presença de biomarcadores) e para monitorar o progresso de indivíduos afetados sob tratamento. Na endocrinologia, os níveis de esteroides podem ser mensurados da forma livre em vez da forma livre e ligada, como no plasma (p. ex., o cortisol, o hormônio do estresse, e os hormônios sexuais, como o estradiol, a progesterona e a testosterona). As infecções virais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o herpes, a hepatite C e a infecção pelo vírus Epstein-Bar podem ser detectadas pelas técnicas da reação em cadeia da polimerase (PCR). As infecções bacterianas, como a *Helicobacter pylori*, podem da mesma forma ser detectadas na saliva, e a saliva é usada também para monitorar os níveis de fármacos.

Uma onda peristáltica é iniciada com a contração dos músculos faríngeos constritores superiores, e a onda se move em direção ao esôfago. Essa onda força o bolo alimentar através do EES relaxado. Durante o estágio faríngeo da deglutição, a respiração é inibida também reflexamente. Após o bolo alimentar passar pelo EES, uma ação reflexa faz que o esfíncter se contraia.



Na clínica

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é designada comumente como azia ou indigestão. Ela ocorre quando o esfíncter esofágico inferior permite que o conteúdo ácido do estômago reflua de volta para a parte distal do esôfago. Essa região do esôfago, ao contrário do estômago, não possui um sistema robusto para proteger o revestimento mucoso. Consequentemente, o ácido ativar as fibras de dor e isso resultará em desconforto e dor. Esse não é um fenômeno incomum, mesmo em indivíduos saudáveis. Em longo prazo, o refluxo contínuo pode resultar em lesão da mucosa esofágica. Nesse caso, essa condição é classificada como DRGE e pode ser tratada com antagonistas do receptor H_2 que reduzem a secreção gástrica ácida (p. ex., a ranitidina [Zantac]) ou com inibidores da bomba de prótons (p. ex., o omeprazol [Prilosec]).

Fase Esofágica

O esôfago, o EES e o esfíncter esofágico inferior (EEI) desempenham duas funções principais (Fig. 28.6). Na primeira, eles fazem que o alimento seja propulso da boca para o estômago. Na segunda, os esfíncteres protegem as vias aéreas durante a deglutição e protegem o esôfago das secreções gástricas ácidas.

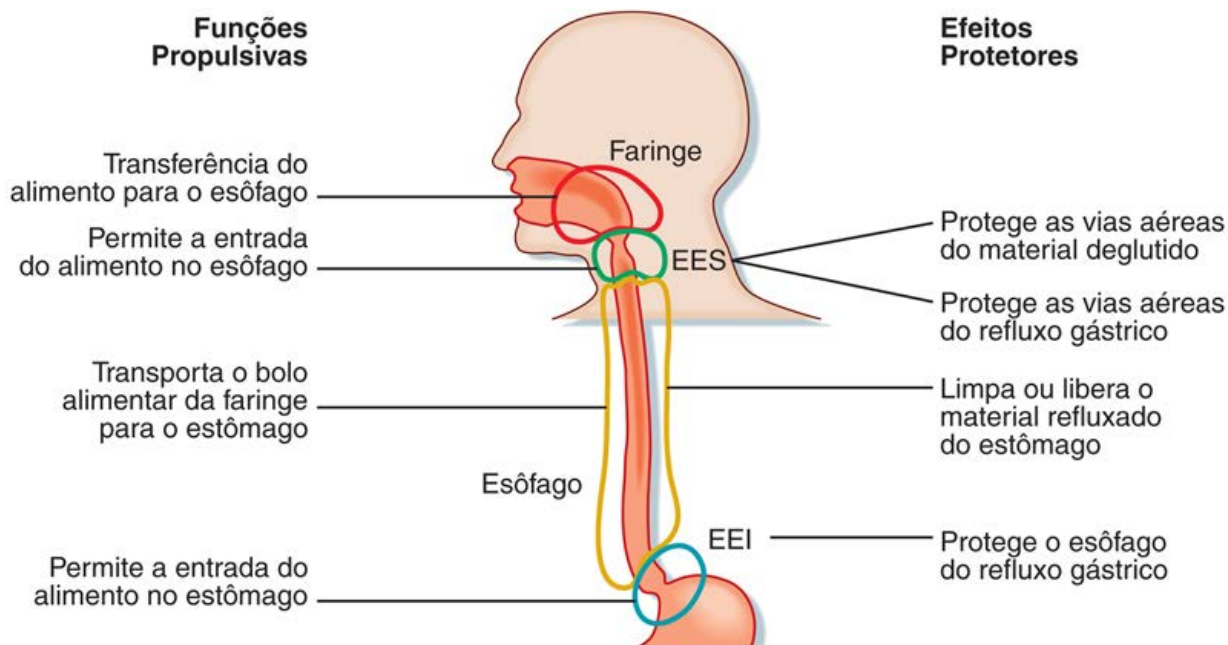


FIG. 28.6 O esôfago e os esfíncteres a ele associados desempenham várias funções no movimento do alimento da boca para o estômago, e também na proteção das vias aéreas e do esôfago.

Os estímulos que iniciam as alterações na atividade da musculatura lisa que resultam nessas funções protetoras e propulsivas são mecânicos e consistem na estimulação faríngea durante a deglutição e distensão da própria parede esofágica. As vias são exclusivamente neurais e envolvem tanto os reflexos intrínsecos quanto os extrínsecos. As aferências mecanossensíveis tanto nos nervos extrínsecos (vagos) quanto nas vias neurais intrínsecas respondem à distensão esofágica. Essas vias incluem as vias reflexas ativadas através do tronco encefálico (extrínseco, vago) ou exclusivamente as vias intrínsecas. O músculo estriado é regulado a partir do núcleo ambíguo no tronco encefálico, e a musculatura lisa é regulada pela descarga parassimpática através do nervo vago. As alterações na função resultantes dos estímulos mecanossensíveis e da ativação das vias reflexas são a peristalse das musculaturas lisa e estriada, o relaxamento do EEI, e o relaxamento da porção proximal do estômago.

Anatomia Funcional do Esôfago e Estruturas Associadas

Como a parte restante do trato GI, o esôfago apresenta duas camadas musculares — circular e longitudinal —, mas ele é um dos dois locais no trato GI onde o músculo estriado está presente, sendo o outro local o esfíncter anal externo. O tipo de músculo (estriado ou liso) no esôfago varia ao longo do seu comprimento. O EEI e o EES são formados pelo espessamento da musculatura lisa circular ou estriada, respectivamente.

Atividade Motora Durante a Fase Esofágica

O EES, esôfago e o EEI atuam de modo coordenado para impulsionar o material alimentar da faringe para o estômago. No final de uma deglutição, o bolo alimentar passa através do EES, e a presença desse bolo, por meio da estimulação de mecanorreceptores e vias reflexas, inicia uma onda peristáltica (alternando a contração e o relaxamento da musculatura) ao longo do esôfago que é denominada peristalse primária (Fig. 28.7). Essa onda move o esôfago para baixo lentamente (3-5 cm/s). A distensão do esôfago pelo bolo alimentar em movimento inicia outra onda, esta denominada peristalse secundária. Frequentemente, a peristalse secundária repetitiva é necessária para limpar o esôfago do bolo alimentar. A estimulação da faringe pelo bolo deglutido produz também o relaxamento reflexo do EEI e da região mais proximal do estômago. Assim, quando o bolo alimentar atinge o EEI, ele já está relaxado para permitir a passagem do bolo alimentar para o estômago. De forma semelhante, a porção do estômago que recebe o bolo alimentar está relaxada. Além disso, a distensão esofágica produz um adicional relaxamento receptivo do estômago. A parte proximal do estômago relaxa ao mesmo tempo em que o EEI; esse processo ocorre com cada deglutição e sua função é permitir que o estômago acomode grandes volumes com um aumento mínimo na pressão intragástrica. Esse processo é denominado relaxamento receptivo (Fig. 28.8).

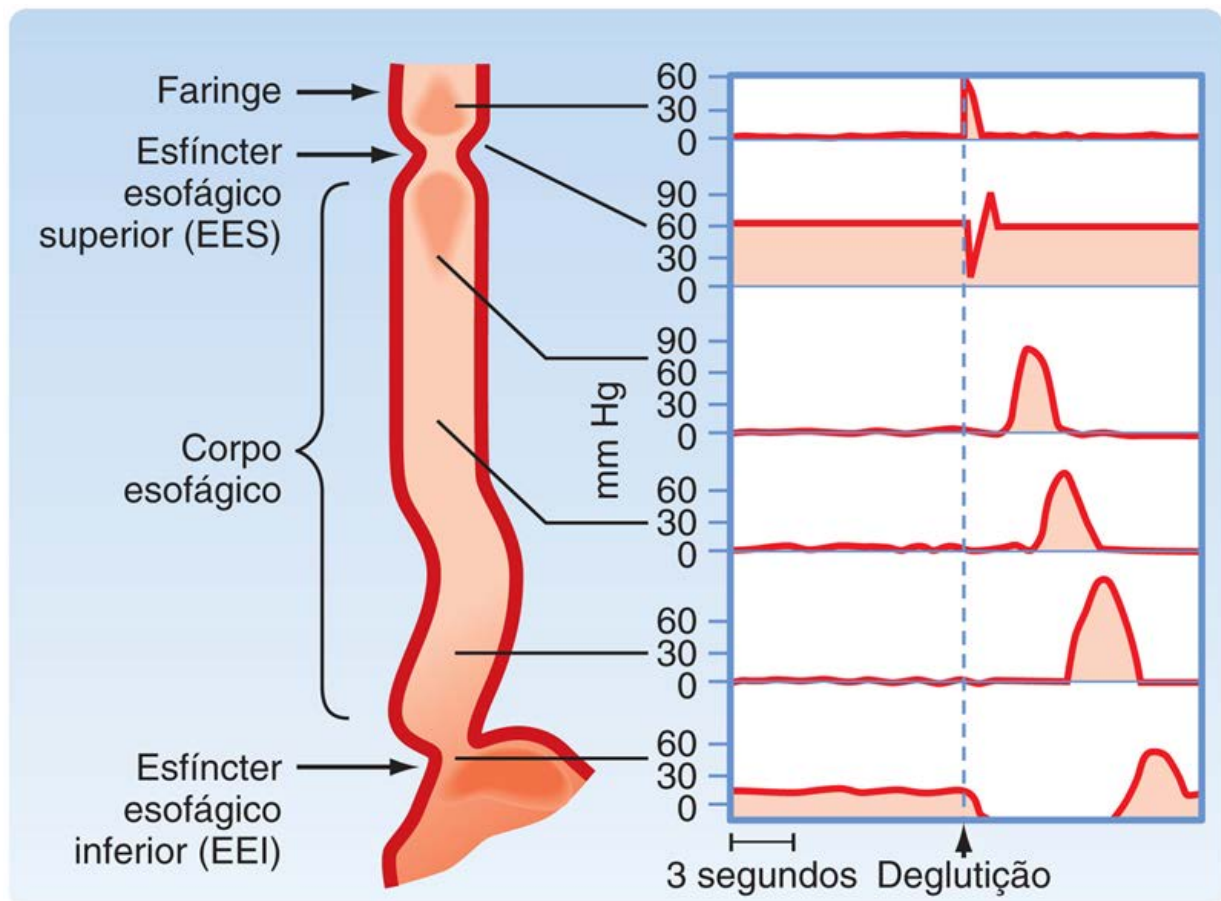


FIG. 28.7 Alterações na pressão em diferentes regiões da faringe, esôfago e esfíncteres associados que foram iniciadas durante uma deglutição. O traço de pressão é uma representação diagramática daquela obtida durante a manometria em um indivíduo desperto. A estimulação da faringe pela presença de um bolo alimentar inicia uma redução na pressão (= abertura) do EES e uma onda peristáltica de contração ao longo do esôfago. A estimulação da faringe relaxa também a musculatura lisa do EEI para o preparo da entrada de alimento.

A DEGLUTIÇÃO INDUZ O RELAXAMENTO DO EEI E DA PARTE PROXIMAL DO ESTÔMAGO

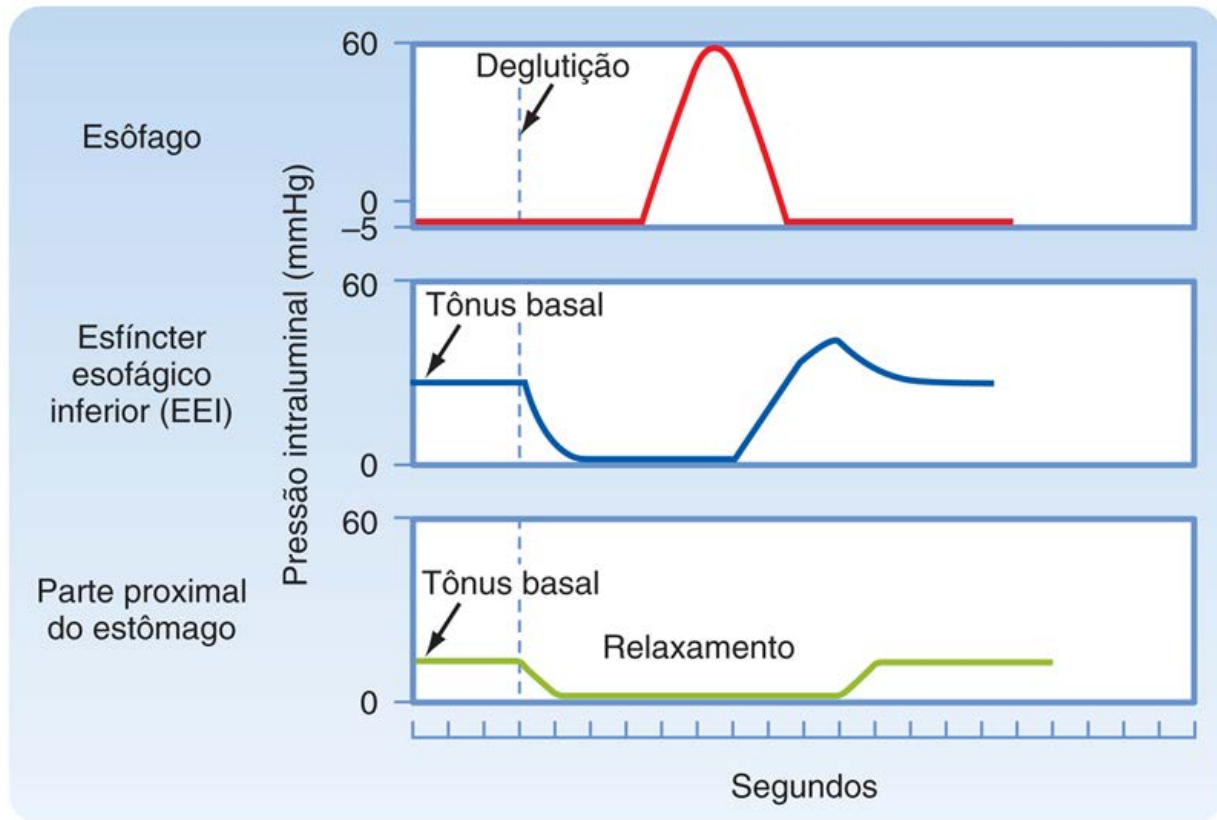


FIG. 28.8 A deglutição na forma de estímulo faríngeo induz o relaxamento do reflexo neural do EEI e da parte proximal do estômago para permitir a entrada do alimento.

O EEI desempenha também importantes funções protetoras. Ele está envolvido na prevenção do refluxo ácido do estômago de volta para o esôfago. Uma contração tônica insuficiente do EEI está associada à doença do refluxo, uma erosão gradual da mucosa esofágica, que não é tão bem protegida como a mucosa gástrica e duodenal. Existem também algumas evidências de que a peristalse, na ausência da deglutição (peristalse secundária), é importante para limpar os conteúdos gástricos refluxados.

Pontos-Chave

1. As fases oral e céfálica da refeição compartilham muitas características, e preparam a parte remanescente do trato GI para a refeição; essas respostas são neuralmente mediadas e predominantemente pelo nervo vago aferente.
2. A secreção salivar desempenha funções importantes e, juntamente com a mastigação do alimento, permite a formação de um bolo alimentar que pode ser deglutido e passado ao longo do esôfago para o estômago.
3. A composição iônica da secreção salivar varia com a taxa de fluxo, que é estimulada durante a refeição. A secreção primária vem das células nos ácinos, e é modificada pelas células epiteliais à medida em que passa através dos ductos.
4. A regulação da secreção salivar é exclusivamente neural; a inervação parassimpática é mais importante na resposta ao alimento.
5. O reflexo da deglutição é uma sequência rigidamente ordenada de efeitos que impulsionam o alimento da boca para a faringe e desse local para o estômago.
6. A principal função do esôfago é impulsionar o alimento da boca para o estômago. O esôfago possui esfíncteres em cada extremo que estão envolvidos em funções protetoras importantes na deglutição e na preservação da integridade da mucosa esofágica.
7. A peristalse esofágica (primária) é deflagrada pelo estímulo mecânico da faringe, e a peristalse secundária é deflagrada pela distensão da parede esofágica.
8. A função esofágica e os esfíncteres a ela associados são regulados pelas vias neurais intrínseca e extrínseca.

Leituras Adicionais

Catalan MA, et al. Salivary gland secretion. In: Johnson LR, ed. Physiology of the GI Tract. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Lee MG, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion. *Physiol Rev.* 2012;92:39–74.

Mi al RK. Motor Function of the Pharynx, Esophagus, and its Sphincters. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.

* Nota da Revisão Científica: Esses peptídeos podem ser secretados pelas células caliciformes e fazem parte do sistema de proteção da mucosa intestinal e no reparo da barreira intestinal.

* Nota da Revisão Científica: Próximo da membrana basal.

** Nota da Revisão Científica: Próximo da membrana apical.

Fase Gástrica da Resposta Integrada a uma Refeição

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Quais são as principais funções do estômago monogástrico?
2. Quais são as regiões funcionais mais evidentes no estômago?
3. Qual é a função do epitélio gástrico na digestão e na absorção?
4. Qual é o papel da bomba de prótons na função das células parietais?
5. Quais são os exemplos de como a secreção gástrica ácida é regulada durante o período pós-prandial?
6. Quais são as diferenças entre proteção e defesa da mucosa gástrica?
7. Quais são os componentes da anatomia funcional da musculatura lisa do trato gastrointestinal?
8. Qual a importância das junções comunicantes, das células intersticiais de Cajal e das células marca-passo no funcionamento da musculatura lisa GI?
9. Como é produzido o ritmo elétrico básico (ondas lentas), como esse ritmo é regulado pelos mensageiros químicos (hormônios, parácrinos, neurotransmissores), e o que causa a ocorrência das contrações associadas às ondas lentas?
10. Quais os eventos fisiológicos na motilidade gástrica que ocorrem na fase gástrica?

Neste capítulo, será discutida a fisiologia do trato gastrointestinal quando o alimento está no estômago (i. e., a fase gástrica da digestão). Isso inclui a função gástrica e a sua regulação, além das alterações nas funções que ocorrem nas regiões mais distais do trato GI. As principais funções do estômago são direcionadas para atuar como um reservatório temporário para o alimento, e para iniciar a digestão de proteínas por meio da secreção de ácido gástrico e do precursor enzimático pepsinogênio. As outras funções estão listadas no [Quadro 29.1](#).

Quadro 29.1 Funções do Estômago

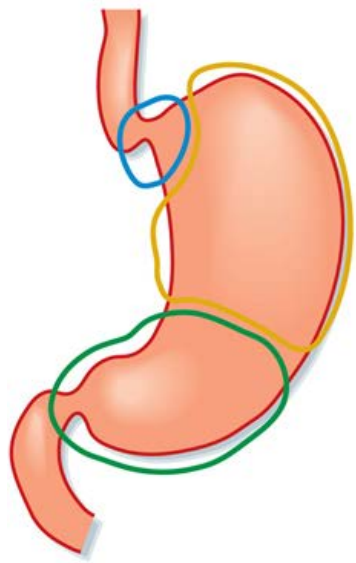
Armazenamento — atua como um reservatório temporário para o alimento
Secreção de H^+ para eliminar microrganismos e converter o pepsinogênio à sua forma ativa
Secreção do fator intrínseco para absorver a vitamina B_{12} (cobalamina)
Secreção de muco e HCO_3^- para proteger a mucosa gástrica
Secreção de água para lubrificação e prover a suspensão aquosa dos nutrientes
Atividade motora para misturar as secreções (H^+ e pepsina) com o alimento ingerido
Atividade motora coordenada para regular o esvaziamento do conteúdo para o interior do duodeno

O alimento que entra no estômago a partir do esôfago causa a estimulação mecânica da parede gástrica por meio da distensão e do estiramento da musculatura lisa. O alimento — predominantemente os oligopeptídeos e os aminoácidos — também provocam uma estimulação química quando estão presentes no lúmen gástrico. A regulação do trato GI durante a fase gástrica depende das vias endócrinas, parácrinas e neurais. Essas vias são ativadas por estímulos químicos e mecânicos que resultam nas vias dos reflexos neurais intrínsecos e extrínsecos que são importantes para a regulação da função gástrica. Os neurônios aferentes que passam do trato GI para o sistema nervoso central (e, em uma extensão menor, para a medula espinal) através do nervo vago respondem a esses estímulos químicos e mecânicos e ativam a descarga parassimpática.

As vias endócrinas incluem a liberação de gastrina, que estimula a secreção gástrica ácida, e a liberação de somatostatina, que inibe a secreção gástrica. As vias parácrinas importantes incluem a liberação de histamina, que estimula a secreção gástrica ácida. As respostas provocadas pela ativação dessas vias incluem tanto as respostas secretoras quanto as motoras; as respostas secretoras incluem a secreção gástrica, o pepsinogênio, o muco, o fator intrínseco, a gastrina, a lipase, e o HCO_3^- . Em geral, essas secreções iniciam a digestão de proteínas e protegem a mucosa gástrica. As respostas motoras (alterações na atividade da musculatura lisa) incluem a inibição da motilidade da parte proximal do estômago (relaxamento receptivo) e a estimulação da motilidade da parte distal do estômago, que causa a peristalse antral. Essas alterações na motilidade desempenham funções importantes no armazenamento e na mistura do alimento com as secreções, e estão envolvidas também na regulação do fluxo do conteúdo para fora do estômago.

Anatomia Funcional do Estômago

O estômago está dividido em três regiões: a cárdia*, o corpo (também designado como fundo) e o antro (Fig. 29.1). No entanto, ao se discutir a fisiologia do estômago, é importante considerar esse órgão como subdividido em duas regiões funcionais: as partes distal e proximal do estômago. A porção proximal do estômago (denominada proximal porque é a mais craniana) e a porção distal (mais longe da boca) apresentam funções bem diferentes na resposta pós-prandial à refeição, o que será discutido adiante.



Região	Secreção luminal	Motilidade
EEI* e cárdia	Muco HCO_3^-	Prevenção de refluxo Entrada de alimento Regulação das eructações
Fundo e corpo	H^+ Fator intrínseco Muco HCO_3^- Pepsinogênios Lipase	Reservatório Força tônica durante o esvaziamento
Antro e piloro	Muco HCO_3^-	Misturar Triturar Peneirar Regulação do esvaziamento

FIG. 29.1 As três regiões funcionais do estômago. As regiões apresentam diferentes secreções luminiais e padrões de atividade da musculatura lisa indicativos de suas funções exclusivas em resposta à alimentação.

O revestimento do estômago é recoberto por um epitélio colunar dobrado para formar as criptas gástricas; cada cripta (ou fosseta) é a abertura de um ducto no qual uma ou mais glândulas gástricas lançam suas secreções (Fig. 29.2). As criptas gástricas respondem por uma fração significativa da área total da superfície da mucosa gástrica. A mucosa gástrica é dividida em três regiões distintas com base na estrutura das glândulas. A pequena região glandular da cárdia, localizada logo abaixo do esfíncter esofágico inferior (EEI), contém principalmente células glandulares secretoras de muco. O restante da mucosa gástrica é dividido em região glandular oxíntica ou parietal (secretora de ácido), localizada acima da incisura gástrica (equivalente à parte proximal do estômago); e a região glandular pilórica, localizada abaixo da incisura (equivalente à parte distal do estômago).

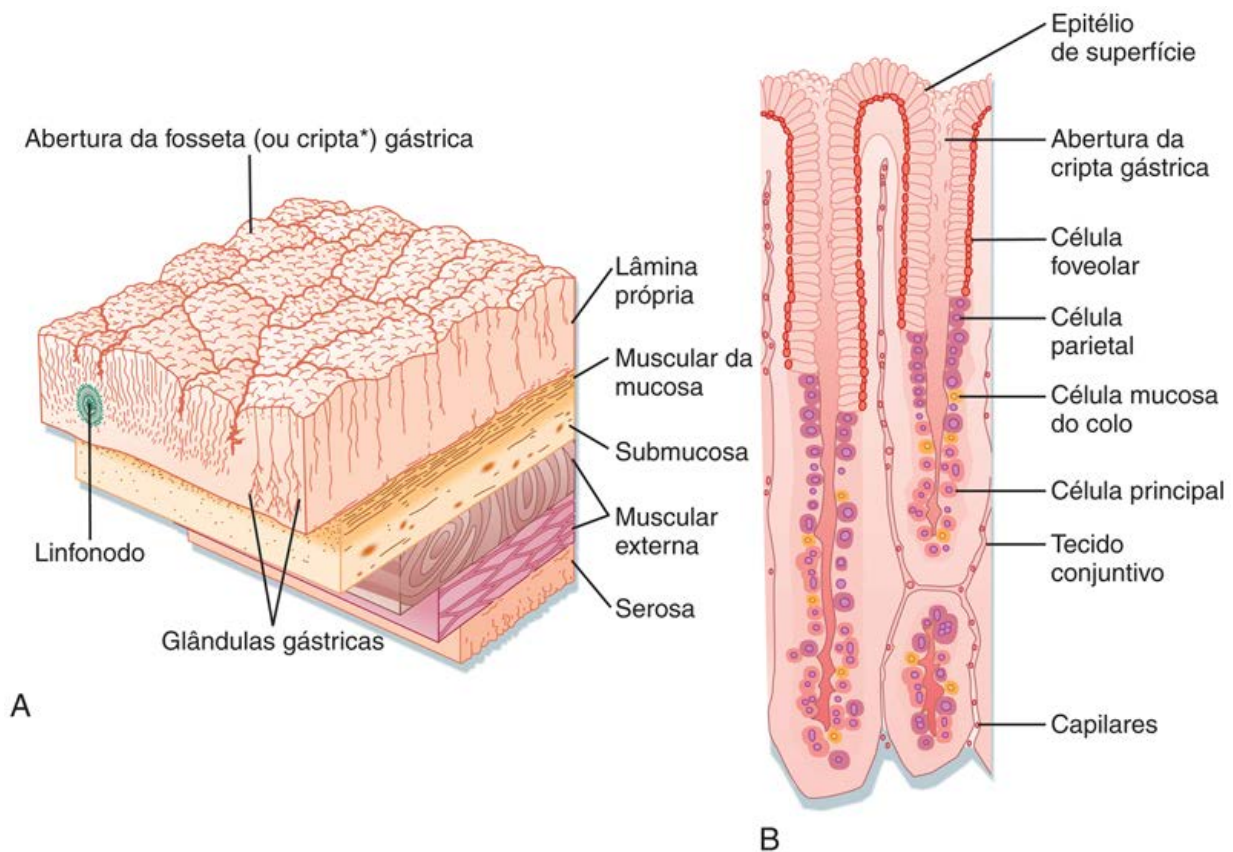


FIG. 29.2 Representação da estrutura da mucosa gástrica mostrando um corte através da parede do estômago (A) e detalhes da estrutura das glândulas gástricas e tipos de células na mucosa (B).

A estrutura de uma glândula gástrica da região glandular oxíntica está ilustrada na [Figura 29.2](#). As células epiteliais da superfície estendem-se ligeiramente para o interior da abertura do ducto. Essa abertura da glândula é denominada istmo, e é revestida com células mucosas superficiais e algumas poucas células parietais. As células mucosas do colo estão localizadas na abertura estreita (colo ou pescoço) da glândula. As células parietais ou oxínticas, que secretam HCl e fator intrínseco (envolvidas na absorção da vitamina B₁₂), e as células principais ou pépticas, que secretam pepsinogênios, estão localizadas na parte mais profunda da glândula. As glândulas oxínticas contêm também células semelhantes às células enterocromafins (CSEC), que secretam histamina; e células D, que secretam somatostatina. As células parietais são particularmente numerosas nas glândulas do fundo, enquanto as células secretoras de muco são mais numerosas nas glândulas da região pilórica (antral). Além disso, as glândulas pilóricas contêm células G, que secretam o hormônio gastrina. As glândulas parietais estão também divididas em regiões: o colo (células mucosas do colo e células parietais) e a base (células pépticas/principais e células parietais). As células endócrinas encontram-se dispersas por todas as glândulas.

Secreção Gástrica

O fluido secretado no estômago é denominado suco gástrico. O suco gástrico é uma mistura das secreções das células epiteliais superficiais e das secreções das glândulas gástricas. Um dos componentes mais importantes do suco gástrico é o H⁺, que é secretado contra um grande gradiente de concentração. Desse modo, a secreção de H⁺ pela mucosa parietal é um processo energeticamente dispendioso. O citoplasma das células parietais é densamente preenchido por mitocôndrias, que se estima que ocupem de 30% a 40% do volume das células. A principal função do H⁺ é a conversão de pepsinogênio inativo (o principal produto enzimático do estômago) em pepsinas, que iniciam a digestão de proteínas no estômago. Além disso, os íons de H⁺ são importantes para prevenir a invasão e a colonização do intestino por bactérias e outros patógenos que podem ser ingeridos com os alimentos. O estômago secreta também quantidades significativas de HCO₃⁻ e muco, que são importantes para a proteção da mucosa gástrica contra o ambiente luminal ácido e péptico. O epitélio gástrico secreta também o fator intrínseco, que é necessário para a absorção da vitamina B₁₂ (cobalamina). As funções dos outros componentes do suco gástrico se somam com as funções das secreções fornecidas mais distalmente no trato GI.

Composição das Secreções Gástricas

Como outras secreções GI, o suco gástrico consiste de componentes orgânicos e inorgânicos juntamente com a água. Entre os ingredientes importantes do suco gástrico, estão o HCl, os sais, as pepsinas, o fator intrínseco, o muco e o HCO₃⁻. A secreção de todos esses componentes aumenta após a refeição.

Componentes Inorgânicos do Suco Gástrico

A composição iônica do suco gástrico depende da taxa de secreção. Quanto maior a taxa de secreção, maior a concentração de íons de H^+ . Em taxas secretoras mais baixas, a $[H^+]$ diminui e a $[Na^+]$ aumenta. A $[K^+]$ é sempre maior no suco gástrico do que no plasma. Desse modo, os vômitos prolongados podem levar à hipocalcemia. Em todas as taxas de secreção, Cl^- é o ânion principal do suco gástrico. O HCl gástrico converte pepsinogênios em pepsinas ativas e proporciona o pH ácido no qual as pepsinas estão ativas.

A taxa de secreção gástrica de H^+ varia consideravelmente entre os indivíduos. Nos seres humanos, as taxas basais (não estimuladas) da produção de H^+ gástrico variam tipicamente entre cerca de 1 a 5 mEq/h. Durante a estimulação máxima, a produção de HCl aumenta para 6 a 40 mEq/h. A taxa basal é maior durante a noite e mais baixa no início da manhã. O número total de células parietais no estômago de indivíduos normais varia muito, e essa variação é parcialmente responsável pela ampla faixa de taxas de secreções basal e estimulada de HCl.

Componentes Orgânicos do Suco Gástrico

O componente orgânico predominante no suco gástrico é o pepsinogênio, a pró-enzima inativa da pepsina. As pepsinas, denominadas coletivamente como “pepsina”, são um grupo de proteases secretadas pelas células principais das glândulas gástricas. Os pepsinogênios estão contidos em grânulos de zimogênio ligados à membrana das células principais. Os grânulos de zimogênio liberam seu conteúdo por exocitose quando as células principais são estimuladas a secretar (Tabela 29.1). Os pepsinogênios são convertidos em pepsinas ativas pela clivagem de ligações acidolábeis. Quanto menor o pH, mais rápida é a conversão. As pepsinas atuam também proteoliticamente sobre os pepsinogênios para formar mais pepsina. As pepsinas apresentam maior atividade proteolítica em pH 3 ou menores. As pepsinas podem digerir até 20% das proteínas de uma refeição típica, e não são necessárias para a digestão porque sua função pode ser substituída pelas proteases pancreáticas. Quando o pH do lúmen duodenal é neutralizado, as pepsinas são inativadas pelo pH neutro.

Tabela 29.1

Estimulação das Células Principais na Resposta Integrada a Uma Refeição

Estimulante	Origem
Acetilcolina (ACh)	Neurônios entéricos
Gastrina	Células G no antro gástrico
Histamina	CSCEC no corpo gástrico
Colecistocinina (CCK)	Células I no duodeno
Secretina	Células S no duodeno

O fator intrínseco, uma glicoproteína secretada pelas células parietais do estômago, é necessário para a absorção normal da vitamina B_{12} . O fator intrínseco é liberado na resposta aos mesmos estímulos que desencadeiam a secreção de HCl pelas células parietais.

Mecanismos Celulares da Secreção Gástrica Ácida

As células parietais apresentam uma ultraestrutura diferenciada (Fig. 29.3). As ramificações dos canalículos secretores seguem através do citoplasma e são conectadas por uma saída comum na superfície luminal da célula. As microvilosidades revestem a superfície dos canalículos secretores. O citoplasma das células parietais não estimuladas contém numerosos túbulos e vesículas que formam o chamado sistema tubulovesicular. As membranas das tubulovesículas contêm as proteínas de transporte responsáveis pela secreção de H^+ e de Cl^- para o interior do lúmen da glândula. Quando as células parietais são estimuladas para secretar HCl (Fig. 29.3), as membranas tubulovesiculares fundem-se com a membrana plasmática dos canalículos secretores. Essa extensa fusão de membranas aumenta muito o número de proteínas de antiporte de H^+/K^+ na membrana plasmática dos canalículos secretores. Quando as células parietais secretam o ácido gástrico em uma taxa máxima, o H^+ é bombeado contra um gradiente de concentração que se encontra em torno de 1 milhão de vezes. Dessa forma, o pH é 7 no citosol das células parietais, e 1 no lúmen da glândula gástrica.

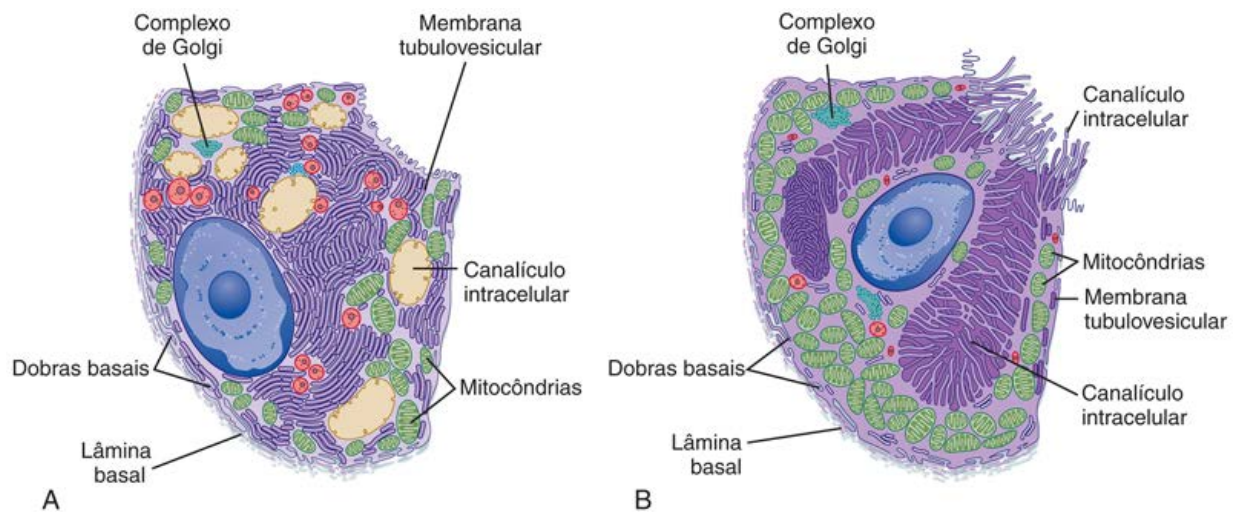


FIG. 29.3 Ultraestrutura da célula parietal. A, Uma célula parietal em repouso apresentando uma estrutura tubulovesicular no citoplasma e os canalículos intracelulares. B, Uma célula parietal ativada que está secretando ácido. As tubulovesículas fundiram-se com as membranas do canalículo intracelular, que agora está aberto para o lúmen da glândula e revestido com microvilosidades longas e abundantes.

O mecanismo celular da secreção de H^+ pelas células parietais está ilustrado na [Figura 29.4](#). O Cl^- penetra na célula através da membrana basolateral em troca do HCO_3^- gerado na célula pela ação da anidrase carbônica, que produz HCO_3^- e H^+ . O H^+ é secretado através da membrana luminal pela H^+,K^+ -ATPase em troca do K^+ . O K^+ é reciclado através da membrana luminal por meio de um canal de K^+ . O Cl^- entra no lúmen através de um canal iônico (um canal de Cl^- do tipo CLC) localizado na membrana luminal. O aumento do Ca^{++} intracelular e do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) estimula o transporte da membrana luminal de Cl^- e K^+ . O aumento na condutância de K^+ hiperpolariza o potencial da membrana luminal, o que aumenta a força motriz para o efluxo de Cl^- através da membrana luminal. O canal de K^+ na membrana basolateral também medeia o efluxo de K^+ que se acumula na célula parietal pela atividade de H^+,K^+ -ATPase. Além disso, o AMPc e o Ca^{++} promovem o tráfego dos canais de Cl^- para a membrana luminal, bem como a fusão de tubulovesículas citosólicas que contêm H^+,K^+ -ATPase com a membrana dos canalículos secretores ([Figs. 29.3 e 29.4](#)). A secreção de H^+ das células parietais é também acompanhada pelo transporte de HCO_3^- para o interior da corrente sanguínea para manter o pH intracelular.

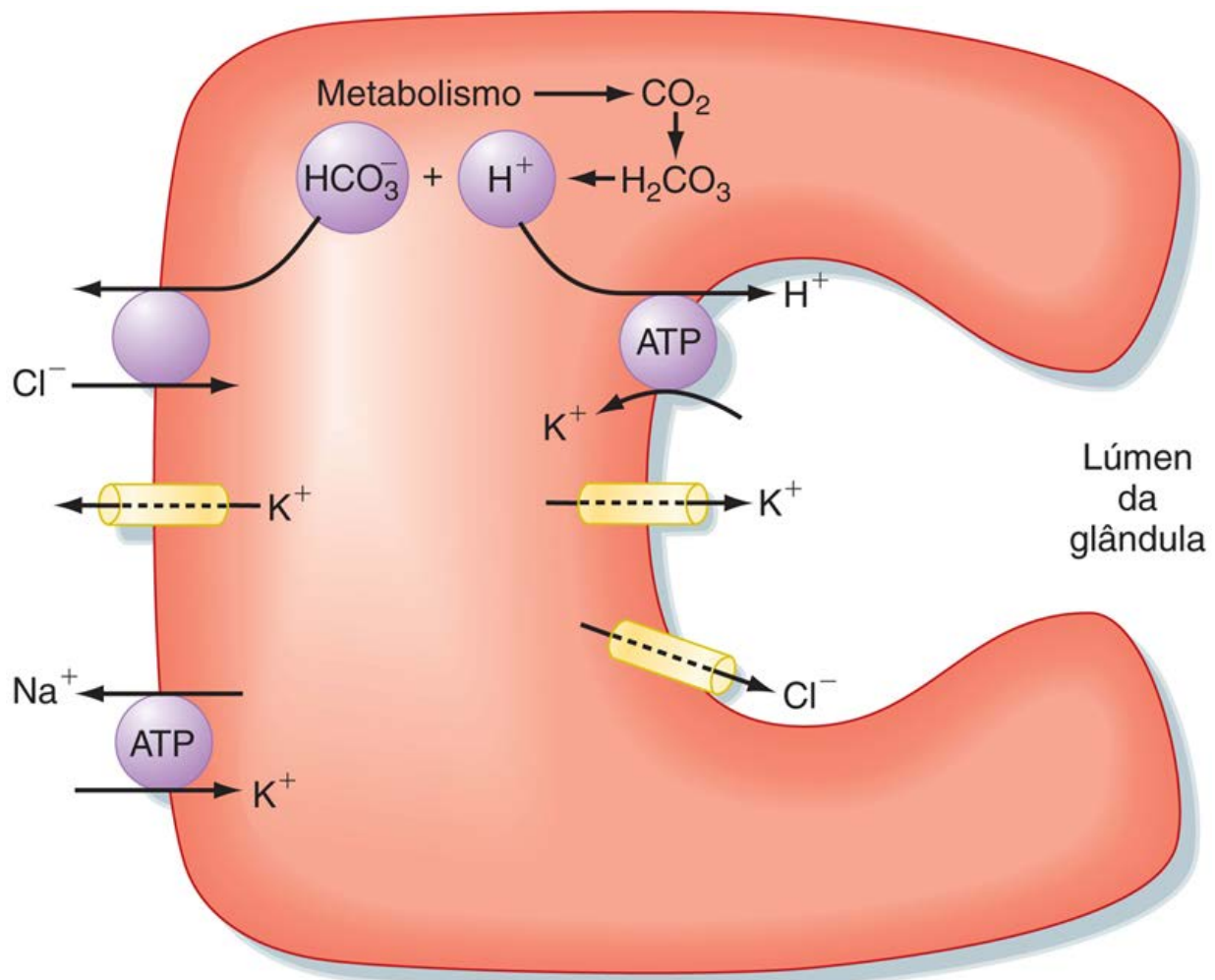


FIG. 29.4 Mecanismo da secreção de H^+ e Cl^- por uma célula parietal ativada na mucosa gástrica. ATP, trifosfato de adenosina.

Secreção de HCO_3^-

As células epiteliais superficiais secretam também um fluido aquoso que contém Na^+ e Cl^- em concentrações semelhantes às existentes no plasma, porém K^+ e HCO_3^- em concentrações maiores. O HCO_3^- fica retido no muco viscoso que recobre a superfície do estômago; desse modo, o muco secretado pela mucosa em repouso reveste o estômago com uma cobertura pegajosa e alcalina. Quando o alimento é ingerido, ocorre um aumento nas taxas de secreção tanto de muco quanto de HCO_3^- .

Secreção de Muco

As secreções que contêm mucinas são viscosas e pegajosas, e são chamadas coletivamente de muco. As mucinas são secretadas pelas células mucosas do colo localizadas nos colos das glândulas gástricas e pelas células epiteliais superficiais do estômago. O muco é armazenado em grandes grânulos, no citoplasma apical das células mucosas do colo e das células epiteliais superficiais, e é liberado por exocitose.

As mucinas gástricas possuem cerca de 80% de carboidrato de seu peso, e consistem em quatro monômeros semelhantes com 500.000 Da (Daltons) cada e unidos por pontes de dissulfeto (Fig. 29.5). Essas mucinas tetraméricas formam um gel pegajoso que adere à superfície do estômago. No entanto, esse gel está sujeito à proteólise pelas pepsinas que clivam as ligações de dissulfeto próximas ao centro dos tetrâmeros. A proteólise libera fragmentos que não formam géis e, então, dissolvem a camada protetora de muco. A manutenção dessa camada protetora de muco requer a síntese contínua de novas mucinas tetraméricas para repor as mucinas clivadas pelas pepsinas.

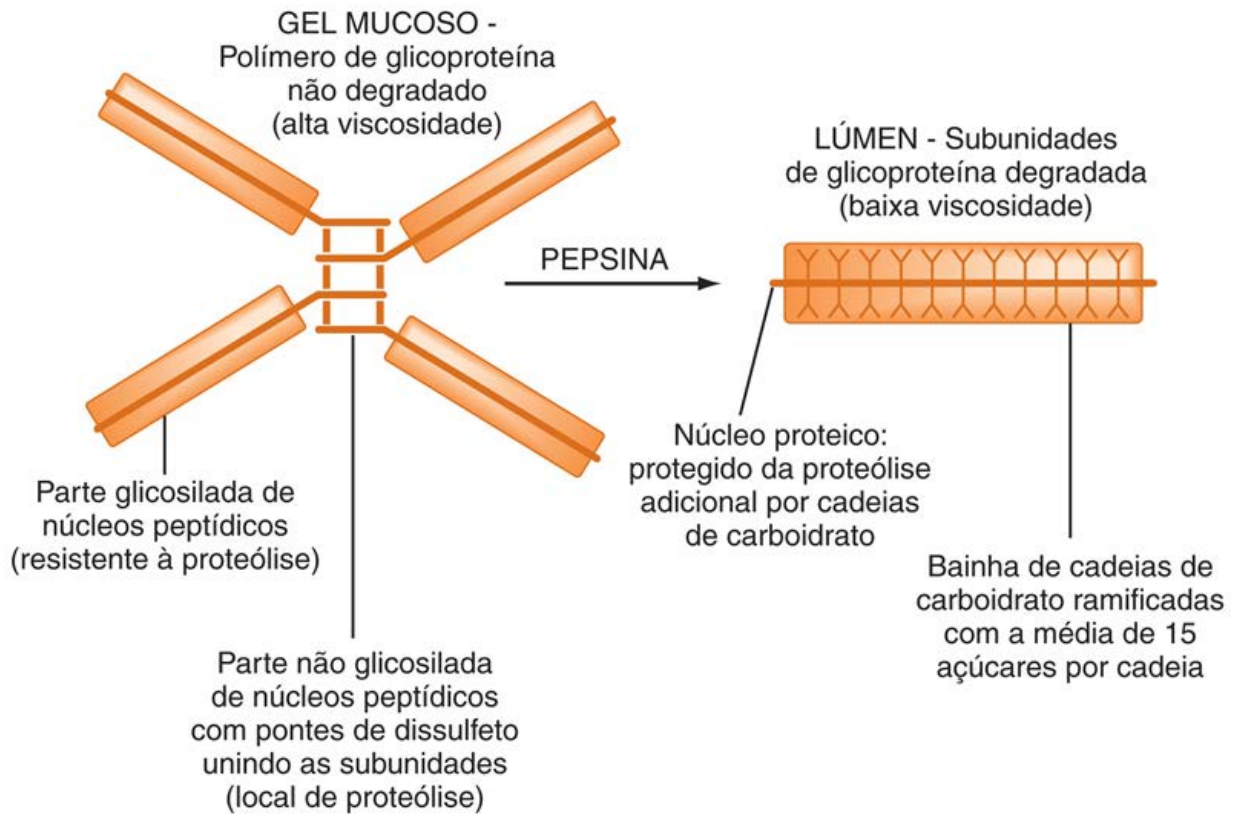


FIG. 29.5 Representação esquemática da estrutura das mucinas gástricas antes e após a hidrólise pela pepsina. Mucinas intactas são tetrâmeros de quatro monômeros de cerca de 500.000 Da (Daltons). Cada monômero é coberto amplamente por cadeias laterais de carboidratos que o protegem da degradação proteolítica. A porção central do tetrâmero de mucina, próximo das pontes de dissulfeto, é mais suscetível à digestão proteolítica. As pepsinas clivam ligações próximas do centro dos tetrâmeros para liberar fragmentos de tamanho semelhante ao dos monômeros.

O muco é secretado em uma taxa significativa no estômago em repouso. A secreção de muco é estimulada por alguns dos mesmos estímulos que aumentam as secreções ácidas e de pepsinogênios, especialmente pela acetilcolina liberada pelas terminações nervosas parassimpáticas próximas às glândulas gástricas. Quando a mucosa gástrica é deformada mecanicamente, os reflexos neurais são estimulados para aumentar a secreção mucosa.

Regulação da Secreção Gástrica

A inervação parassimpática através do nervo vago é o estimulante mais forte da secreção gástrica de H^+ . As fibras eferentes extrínsecas terminam em neurônios intrínsecos que inervam as células parietais, as CSCEC, que secretam o mediador parácrino histamina, e as células endócrinas, que secretam o hormônio gastrina. Além disso, a estimulação vagal resulta nas secreções de pepsinogênio, de muco, de HCO_3^- e de fator intrínseco. A estimulação do sistema nervoso parassimpático ocorre também durante as fases cefálica e oral da alimentação. Entretanto, a fase gástrica produz uma estimulação maior da secreção gástrica no período pós-prandial (Fig. 29.6).

AMBOS, O REFLEXO VAGOVAGAL E A LIBERAÇÃO
ENDÓCRINA DE GASTRINA, ESTIMULAM AS SECREÇÕES
ÁCIDA E DE PEPSINOGENO DURANTE A FASE GÁSTRICA

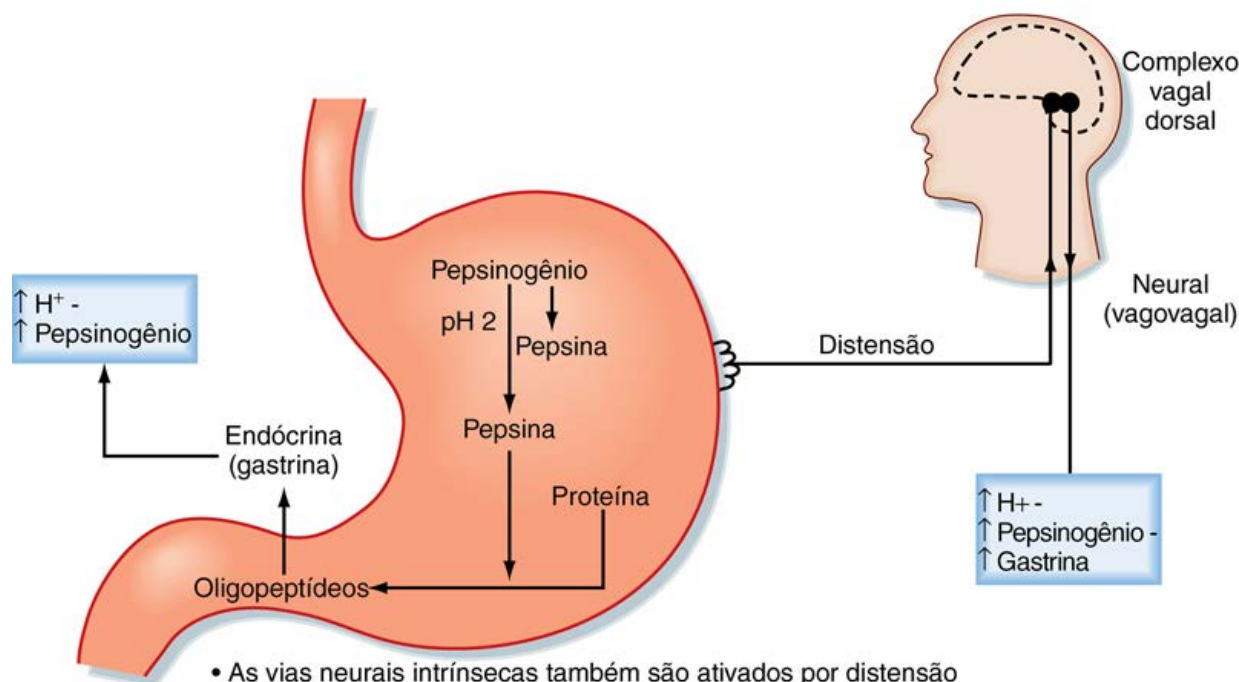


FIG. 29.6 A regulação neural da secreção gástrica ácida na fase gástrica é mediada pelo nervo vago. A estimulação que ocorre nas fases cefálica e oral (antes do alimento alcançar o estômago) resulta na estimulação das células parietais para secretar ácido e das células principais para secretar pepsinogênio. Desse modo, quando o alimento alcança o estômago, a digestão proteica é iniciada pela produção de hidrolisados de proteína, que estimulam ainda mais a secreção de gastrina pela mucosa do antro gástrico. Além disso, a distensão gástrica ativa um reflexo vagovagal que estimula ainda mais o ácido gástrico e a secreção de pepsinogênio.

A estimulação da secreção gástrica ácida é um exemplo excelente de resposta “feed-forward” (ou em cascata) que usa as vias endócrinas, parácrinas e neurais. A ativação dos neurônios intrínsecos pela atividade eferente vagal resulta na liberação de acetilcolina a partir das terminações nervosas, o que ativa as células no epitélio gástrico. As células parietais expressam os receptores muscarínicos e são ativadas para secretar H^+ em resposta à atividade dos nervos eferentes vagais. Além disso, a ativação parassimpática, através do peptídeo liberador de gastrina dos neurônios intrínsecos, libera gastrina a partir das células G localizadas nas glândulas gástricas no antro gástrico (Fig. 29.6). A gastrina entra na corrente sanguínea e, por meio de um mecanismo endócrino, estimula ainda mais as células parietais para secretar H^+ . As células parietais expressam os receptores de colecistocina do tipo 2 (CCK2) para gastrina. A histamina também é secretada em resposta à estimulação do nervo vagal, e as CSCEC expressam os receptores muscarínicos e de gastrina. Desse modo, a gastrina e a atividade eferente vagal induzem a liberação de histamina, que intensifica os efeitos tanto da gastrina quanto da acetilcolina nas células parietais. Consequentemente, a ativação da descarga parassimpática (vagal) para o estômago é muito eficiente na estimulação das células parietais para secretar ácido (Fig. 29.7).

ACETILCOLINA, GASTRINA E HISTAMINA ESTIMULAM A CÉLULA PARIETAL

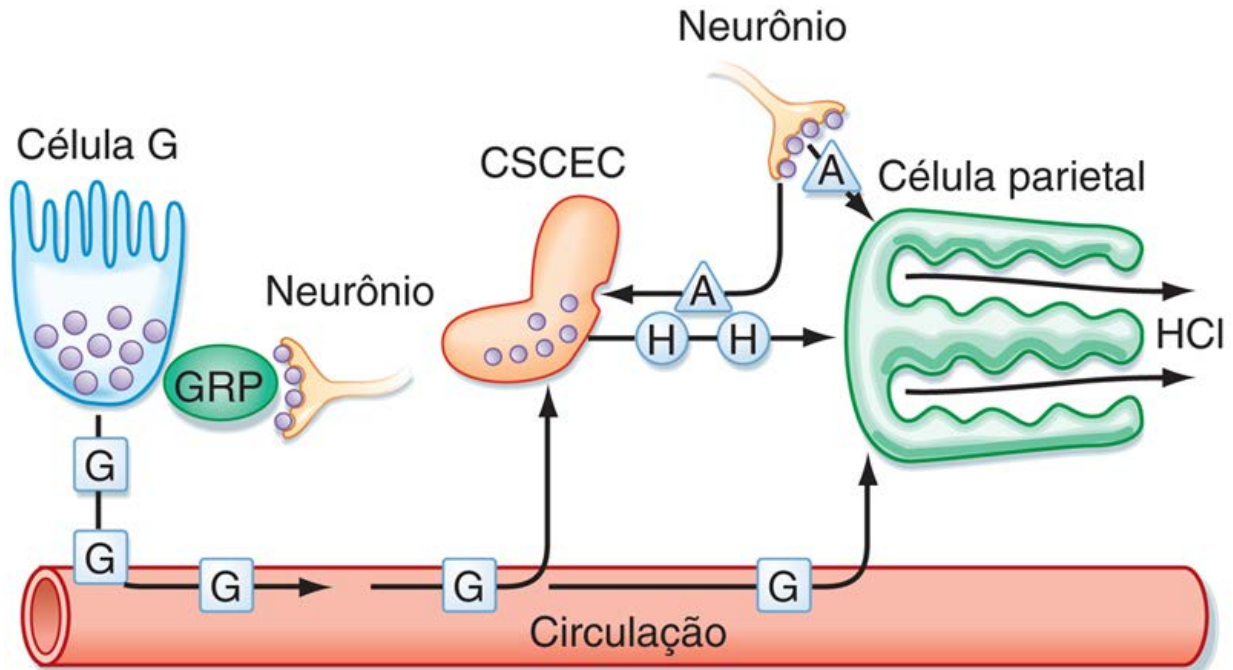


FIG. 29.7 A célula parietal é regulada pelas vias neurais, hormonais e parácrinas. A ativação do fluxo pré-ganglionar parassimpático vagal para o estômago atua de três maneiras para estimular a secreção gástrica ácida. Existe uma inervação neural direta, e a ativação da célula parietal ocorre por meio da liberação de acetilcolina (A) pelos neurônios entéricos, que atuam na célula parietal através dos receptores muscarínicos. Além disso, a ativação neural das CSCEC estimula a liberação de histamina (H), que atua através de uma via parácrina para estimular a célula parietal. Finalmente, as células G localizadas nas glândulas gástricas no antro gástrico são ativadas pela liberação do peptídeo liberador de gastrina (GRP) dos neurônios entéricos, que atua na célula G para estimular a liberação de gastrina (G). Após essa fase, a gastrina atua através de uma via humoral para estimular a célula parietal.

Na fase gástrica, a presença de alimento no estômago é detectada, e são ativados os reflexos vagovagais para estimular a secreção. A presença de alimento no estômago resulta em distensão e estiramento, que são detectados pelas terminações nervosas aferentes (ou sensoriais) na parede gástrica. Essas são as terminações periféricas dos nervos aferentes vagais que transmitem informações para o tronco encefálico e, desse modo, conduzem a atividade nas fibras eferentes vagais, um reflexo vagovagal (Fig. 29.6). Além disso, a digestão de proteínas aumenta as concentrações de oligopeptídeos e de aminoácidos livres no lúmen, que são detectados pelos quimiossensores na mucosa gástrica. Os oligopeptídeos e os aminoácidos estimulam também a atividade aferente vagal. A natureza exata dos quimiossensores não está bem definida, mas pode envolver as células endócrinas que liberam seu conteúdo para ativar as terminações nervosas. Esse tópico é discutido com mais detalhes no Capítulo 30.

Existe também um importante mecanismo de retroalimentação negativo em que a presença de ácido na parte distal do estômago (antro) induz uma alça de retroalimentação para inibir a célula parietal de forma que a secreção de H^+ , estimulada pelo alimento, não prossiga sem ser verificada. Quando a concentração de H^+ no lúmen alcança um determinado limiar (abaixo de pH 3), a somatostatina é liberada por células endócrinas na mucosa do antro. A somatostatina realiza uma ação parácrina sobre as células G vizinhas, o que reduz a liberação de gastrina, diminuindo, consequentemente, a secreção gástrica ácida (Fig. 29.8).

ÁCIDO NO ANTRO ESTIMULA A LIBERAÇÃO DE SOMATOSTATINA PARA INIBIR A SECREÇÃO DE GASTRINA ESTIMULADA PELO ALIMENTO

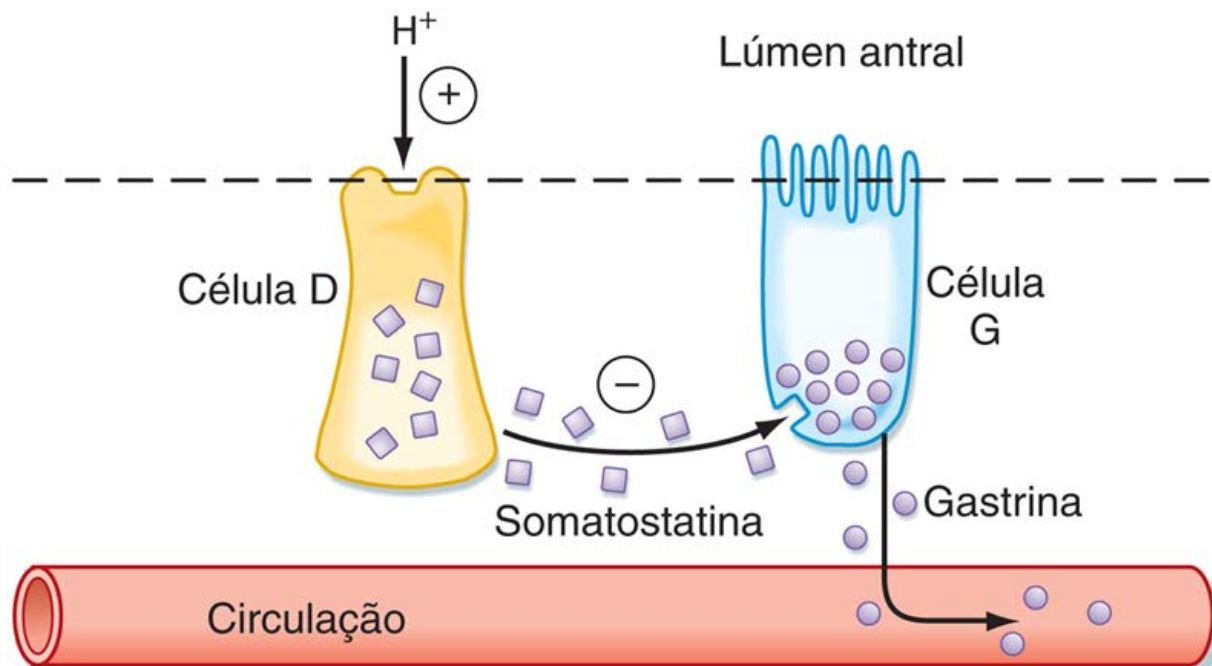


FIG. 29.8 A regulação por retroalimentação da secreção gástrica ácida pela liberação de somatostatina e sua ação nas células G no antro gástrico. As células endócrinas na mucosa do antro gástrico percebem a presença de H⁺ e secretam somatostatina. Por sua vez, esse processo atua sobre os receptores específicos nas células G para inibir a liberação de gastrina, e desse modo causa a inibição da secreção gástrica ácida.

Os receptores para acetilcolina, gastrina e histamina localizados sobre a membrana da célula parietal, bem como os mensageiros intracelulares secundários pelos quais esses secretagogos atuam, são apresentados na [Figura 29.9](#). A histamina é o agonista mais forte da secreção de H⁺, enquanto a gastrina e a acetilcolina são os agonistas mais fracos. No entanto, a histamina, a acetilcolina e a gastrina potencializam as ações entre si na célula parietal. Os antagonistas dos receptores H₂ de histamina (p. ex., cimetidina [Tagamet]) bloqueiam a secreção ácida estimulada pelos secretagogos. Assim, grande parte da resposta à gastrina resulta da liberação de histamina estimulada pela gastrina. A gastrina apresenta também efeitos tróficos importantes; a elevação dos níveis de gastrina causa o aumento no tamanho e no número das CSCEC. A ligação da histamina aos receptores H₂ nas membranas plasmáticas das células parietais ativa a adenilil ciclase (ou adenilato ciclase) e eleva a concentração citosólica de AMPc. Esses eventos estimulam a secreção de H⁺ pela ativação dos canais basolaterais de K⁺ e dos canais apicais de Cl⁻, além de aumentar a quantidade de canais de Cl⁻ e de moléculas de H⁺,K⁺-ATPase inseridos na membrana plasmática apical ([Fig. 29.4](#)). A acetilcolina liga-se aos receptores muscarínicos M₃ e abre os canais de Ca⁺⁺ na membrana plasmática apical. A acetilcolina eleva também a [Ca⁺⁺] intracelular promovendo a liberação de Ca⁺⁺ a partir dos estoques intracelulares, o que aumenta a secreção de H⁺ pela ativação dos canais basolaterais de K⁺, o que produz mais moléculas de H⁺,K⁺-ATPase e canais de Cl⁻ para serem inseridos na membrana plasmática apical. A gastrina aumenta a secreção ácida por meio de sua ligação aos receptores de CCK2 ([Fig. 29.10](#)).

A ATIVAÇÃO VAGAL ESTIMULA VÁRIAS RESPOSTAS DAS CÉLULAS ATRAVÉS DOS NEUROTRANSMISSORES

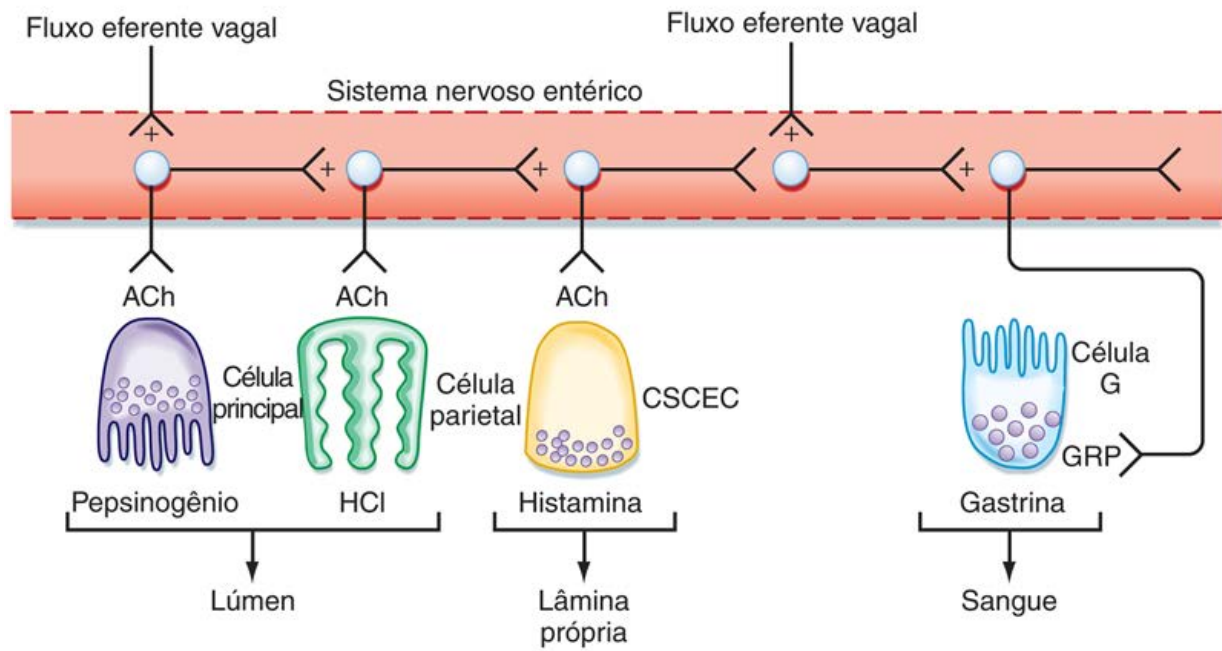


FIG. 29.9 Estimulação parassimpática vagal das secreções gástricas através dos neurônios entéricos. Os neurônios pré-ganglionares vagais inervam os plexos mioentérico e submucoso. As terminações dos neurônios pré-ganglionares vagais inervam muitos neurônios entéricos e, assim, causam alterações funcionais conforme descrito na [Figura 29.7](#). ACh, acetilcolina; GRP, peptídeo liberador de gastrina.

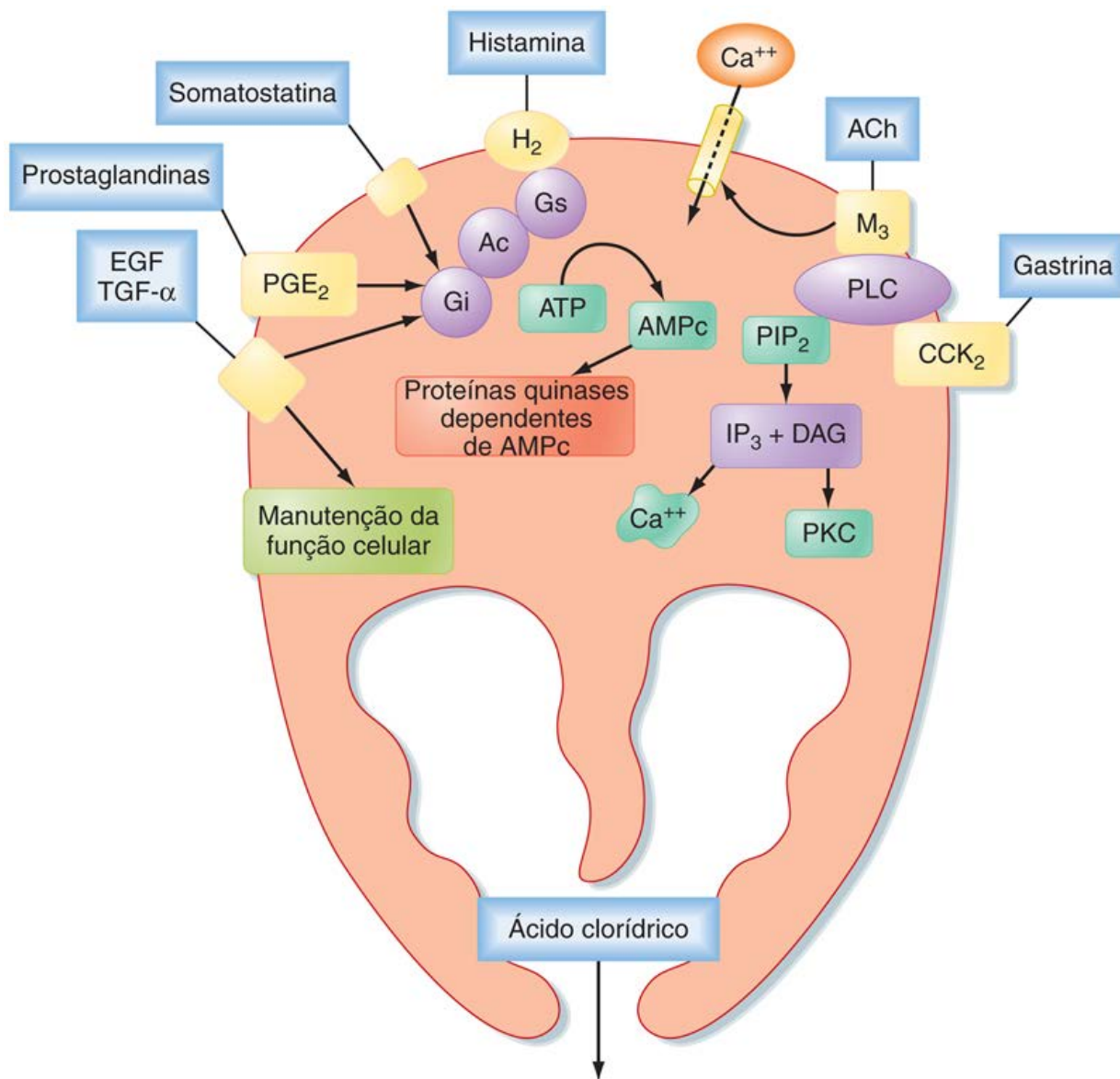


FIG. 29.10 Mecanismos de transdução de sinal mostrando o mecanismo de ação dos agonistas (secretagogos) e antagonistas que regulam a secreção nas células parietais. A acetilcolina (ACh) liga-se aos receptores muscarínicos M_3 . A histamina atua através do receptor H_2 . A gastrina liga-se ao receptor de colecistocinina do tipo 2 (CCK_2). A ativação dos receptores M_3 e CCK_2 resulta na abertura dos canais de Ca^{++} e na liberação de Ca^{++} dos estoques intracelulares, e desse modo causa um aumento na $[Ca^{++}]$ citosólica. A ativação dos receptores H_2 ativa a adenilil ciclase para aumentar os níveis intracelulares de AMPc. Ac, adenilil ciclase; ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; DAG, diacilglicerol; EGF, fator de crescimento epidérmico; IP_3 , trifosfato de inositol; PGE_2 , prostaglandina E_2 ; PIP_2 , fosfatidilinositol 4,5-difosfato; PKC, proteína quinase C; PLC, proteína lipase C; TGF- α , fator de crescimento transformante α .

Digestão no Estômago

Uma parte da digestão dos nutrientes ocorre no estômago. Entretanto, esse processo não é necessário para a digestão completa de uma refeição; a digestão intestinal é suficiente. Parte da digestão de carboidratos mediada pela amilase ocorre no estômago. A amilase é sensível ao pH e é inativada em um pH baixo; entretanto, parte da amilase permanece ativa mesmo no ambiente ácido do estômago por causa da proteção do substrato. Assim, quando o carboidrato ocupa o sítio ativo da amilase, ele protege essa enzima da degradação.

A digestão dos lipídeos é iniciada também no estômago. Os padrões específicos da motilidade gástrica resultam na formação de uma emulsão de lipídeos e da lipase gástrica, que se fixam na superfície das gotículas de lipídeos na emulsão para produzir ácidos graxos livres e monoglicerídeos de triglicerídeos alimentares. No entanto, a extensão da hidrólise de triglicerídeos é de aproximadamente 10%, e essa hidrólise não é essencial para a digestão normal e absorção de lipídeos nutricionais. Além disso, conforme discutido no próximo capítulo, os produtos da lipólise não estão disponíveis para absorção no estômago por causa da presença de baixo pH luminal.

Proteção e Defesa da Mucosa Gástrica

O muco e o HCO_3^- protegem a superfície do estômago dos efeitos do H^+ e das pepsinas. O gel de muco protetor que se forma na superfície luminal do estômago, bem como as secreções alcalinas retidas nesse gel, constitui a barreira mucosa gástrica que impede a lesão da mucosa pelo conteúdo gástrico (Fig. 29.11). A camada mucosa de gel, que apresenta aproximadamente 0,2 mm de espessura, efetivamente separa as secreções das células epiteliais superficiais ricas em HCO_3^- do conteúdo ácido do lúmen gástrico. O muco permite que o pH das células epiteliais seja mantido em um nível aproximadamente neutro, apesar do pH luminal em torno de 2. O muco também reduz a difusão do ácido e das pepsinas para a superfície das células epiteliais. A proteção do epitélio gástrico depende do muco e da secreção de HCO_3^- .

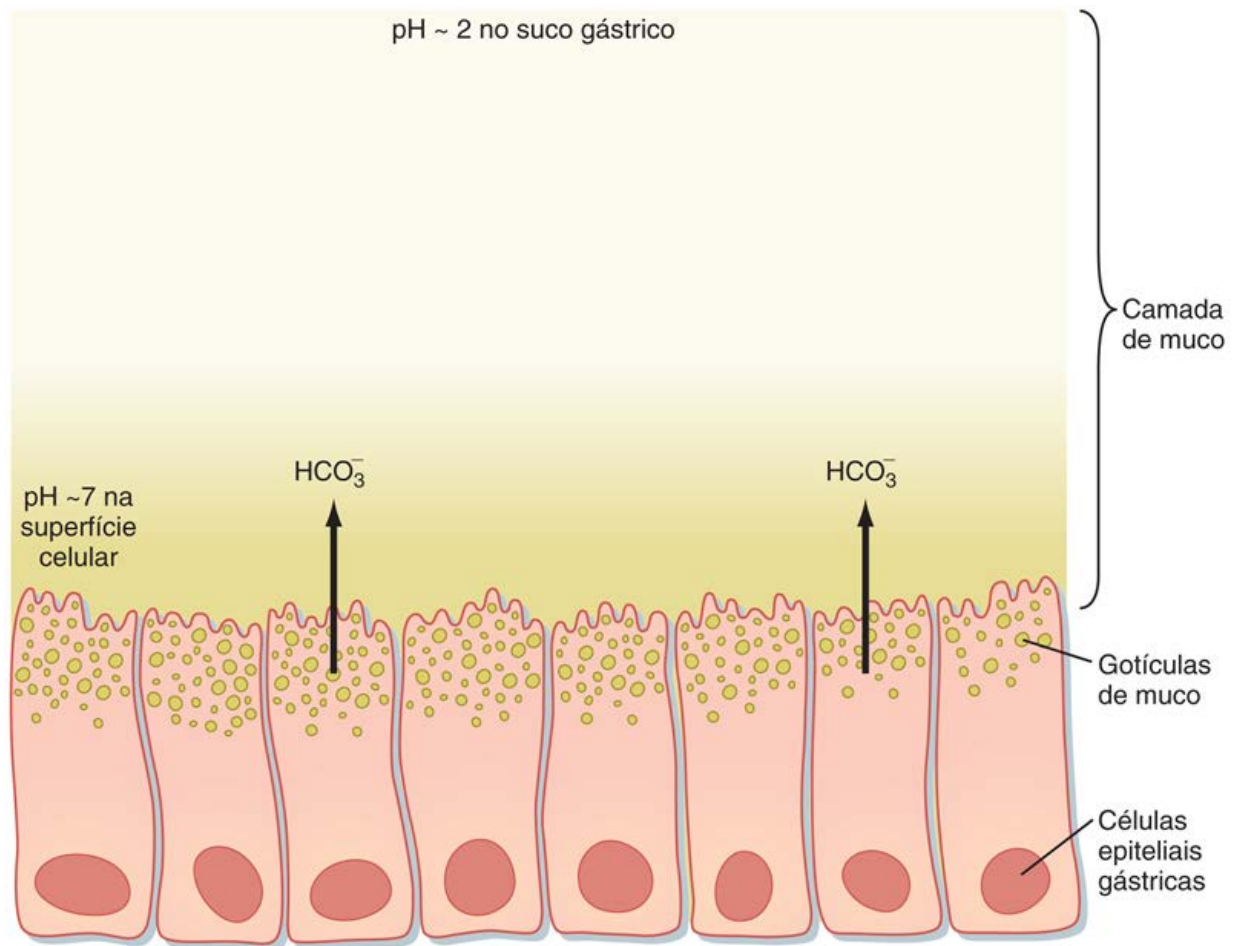


FIG. 29.11 A superfície do estômago é protegida pela barreira mucosa gástrica. O tamponamento por secreções ricas em HCO_3^- e a alta viscosidade da camada de muco permitem que o pH na superfície celular permaneça próximo de 7, enquanto o pH no suco gástrico do lúmen é 2.

Motilidade Gastrintestinal

Para entender a motilidade GI, é necessário revisar algumas características do funcionamento da musculatura lisa. O movimento da parede intestinal controla o fluxo do conteúdo luminal ao longo da sua extensão; os principais padrões da motilidade são os de mistura (segmentação) e de propulsão (peristalse). Além disso, a atividade da musculatura lisa no estômago e no cólon destina-se à função de armazenamento.

Anatomia Funcional da Musculatura Lisa Gastrintestinal

A musculatura lisa do trato GI tem estrutura similar à de outros músculos lisos existentes no corpo. As células fusiformes formam feixes circundados por uma bainha de tecido conjuntivo. As junções comunicantes acoplam funcionalmente as células musculares lisas de modo que a contração dos feixes ocorre com sincronidade. As células intersticiais de Cajal (ICCs) são um grupo especializado de células na parede intestinal que estão envolvidas na transmissão das informações dos neurônios entéricos para as células musculares lisas (Fig. 29.12). É considerado também que as ICCs são células "marca-passo" que têm a capacidade para gerar um ritmo elétrico básico, ou uma atividade de ondas lentas, que é uma significativa característica da musculatura lisa GI (Fig. 29.13).

CÉLULAS INTERSTICIAIS DE CAJAL (ICC) SÃO OS MARCA-PASSOS DO TRATO GI

As ondas lentas são produzidas
nas células intersticiais de Cajal

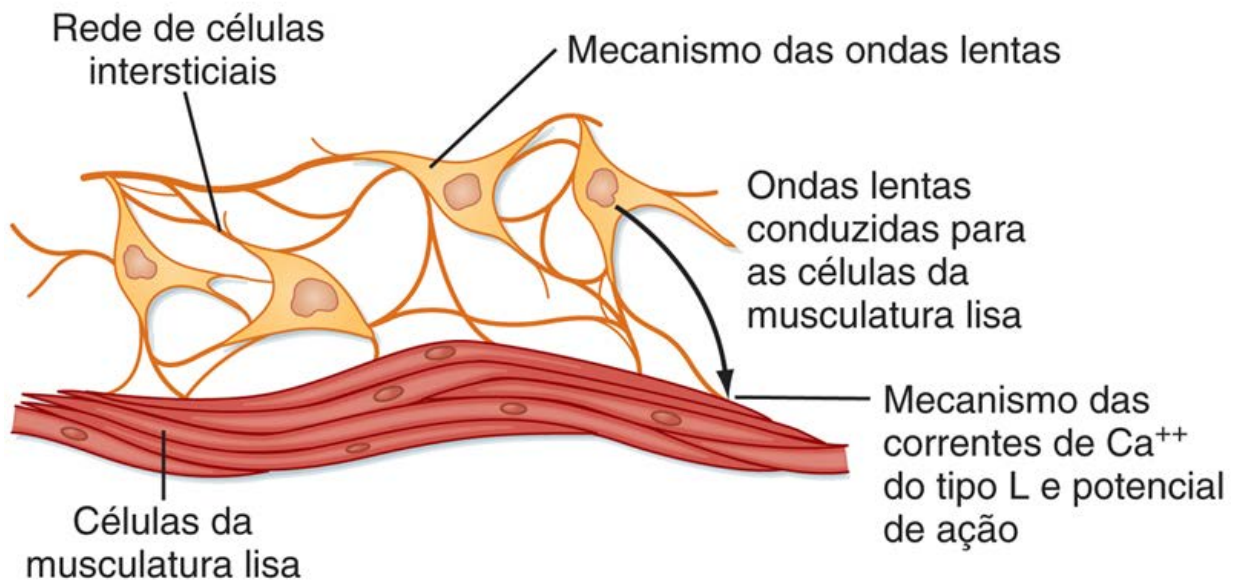


FIG. 29.12 Representação diagramática da rede de células intersticiais de Cajal na parede da musculatura lisa do trato GI.

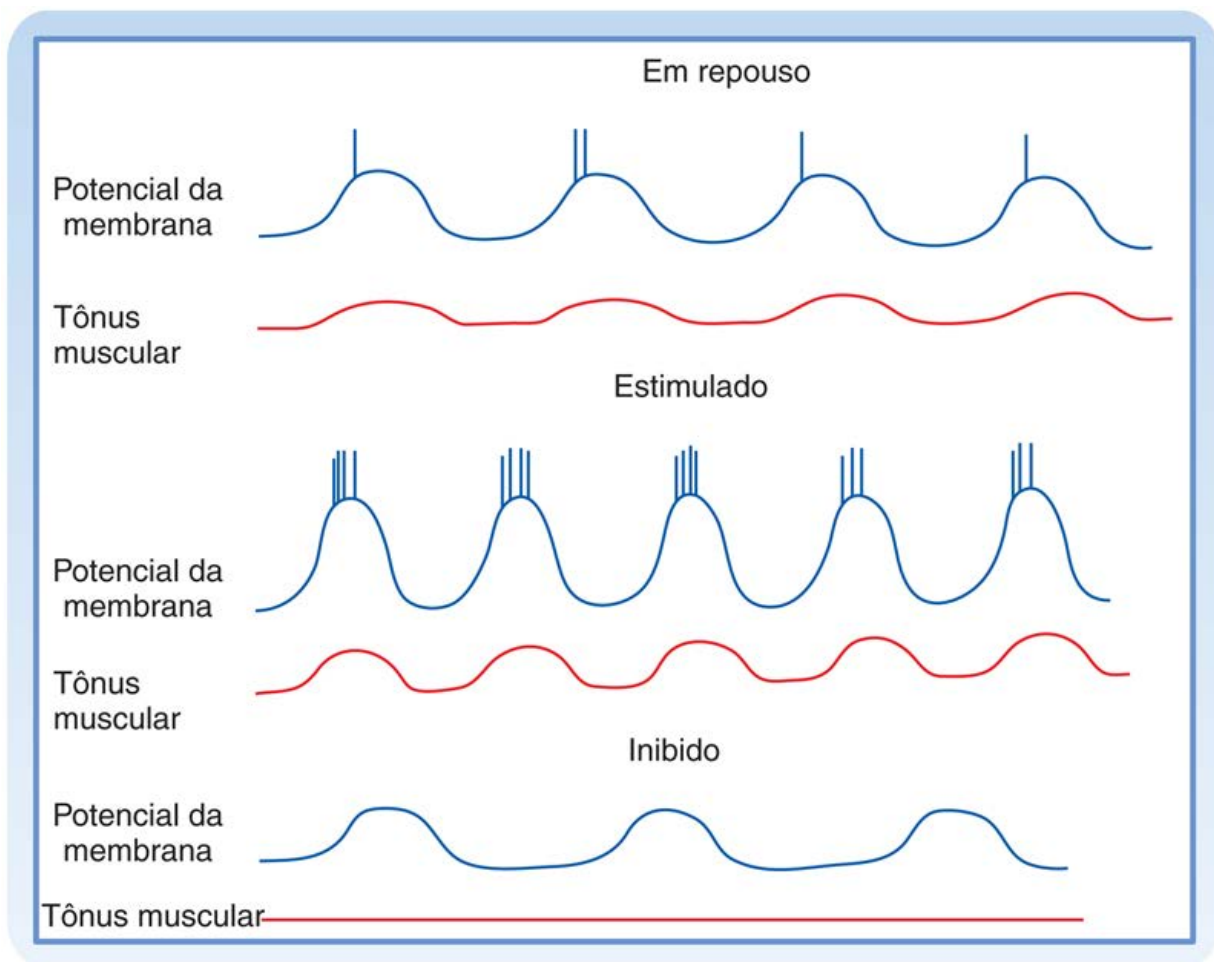


FIG. 29.13 A amplitude das ondas lentas determina a força da contração muscular. A onda lenta vai iniciar a contração na musculatura lisa quando ela atinge o limiar de amplitude. A amplitude da onda lenta é alterada pela liberação de neurotransmissores pelos neurônios entéricos.

Eletrrofisiologia da Musculatura Lisa Gastrintestinal

A variação cíclica no potencial da membrana em repouso da musculatura lisa GI é denominada ritmo elétrico básico ou ondas lentas. A frequência das ondas lentas é de 3 a 5 minutos no estômago e de cerca de 12 a 20 minutos no intestino delgado; essa frequência diminui para 6 a 8 minutos no cólon. A frequência das ondas lentas é determinada por uma região de marca-passo nas diferentes regiões do trato GI (Fig. 29.13). Acredita-se que as ondas lentas são geradas pelas ICCs. Essas células estão localizadas em uma camada fina entre as camadas circular e longitudinal da região muscular externa e em outros locais na parede do trato GI. As células intersticiais apresentam propriedades semelhantes às dos fibroblastos e das células da musculatura lisa. Seus longos processos formam junções comunicantes com as células da musculatura lisa das camadas circulares e longitudinais; as junções comunicantes possibilitam que as ondas lentas sejam conduzidas rapidamente para ambas as camadas musculares. Considerando que as junções comunicantes acoplam, elétrica e quimicamente, as células da musculatura lisa das camadas circulares e longitudinais, as ondas lentas propagam-se por toda a musculatura lisa de cada segmento do trato GI.

A amplitude e, em menor extensão, a frequência das ondas lentas podem ser moduladas pela atividade dos nervos intrínsecos e extrínsecos, e pelos hormônios e substâncias parácrinas. Se a despolarização das ondas lentas exceder o limiar, uma rajada de potenciais de ação pode ser ativada durante o pico das ondas lentas.

Os potenciais de ação na musculatura lisa GI são mais prolongados (10-20 ms) do que os na musculatura esquelética, e apresentam pequeno ou nenhum potencial em demasia. A fase de ascensão do potencial de ação é causada pelo fluxo de íons através dos canais que conduzem Ca^{++} e Na^{+} , e estes canais são relativamente lentos na abertura. O Ca^{++} que penetra na célula durante o potencial de ação auxilia no início da contração. A extensão da despolarização das células e a frequência de potenciais de ação são aumentadas por alguns hormônios, agonistas parácrinos e por neurotransmissores das terminações nervosas excitatórias entéricas (p. ex., acetilcolina e substância P). Os hormônios inibitórios e as substâncias neuroefetoras (p. ex., polipeptídeo intestinal vasoativo e óxido nítrico) hiperpolarizam as células da musculatura lisa e podem diminuir ou abolir os picos de potenciais de ação.

As ondas lentas que não são acompanhadas por potenciais de ação causam pouca ou nenhuma contração das células musculares lisas. Contrações mais fortes são evocadas pela presença de potenciais de ação. Quanto maior o número de potenciais de ação que ocorrem no pico de uma onda lenta, mais intensa é a contração da musculatura lisa. Como as células da musculatura lisa contraem-se lentamente (cerca de um décimo da rapidez das células musculares esqueléticas), as

contrações individuais causadas por cada potencial de ação em uma rajada não causam contrações distintas; de fato, esses potenciais de ação somam-se temporariamente para produzir um suave incremento da tensão.

Entre as rajadas de potenciais de ação, a tensão desenvolvida pela musculatura lisa GI cai, mas não a zero. Essa tensão muscular não zerada de repouso, ou linha de base, é denominada tônus, ou seja, o tônus do músculo liso. O tônus da musculatura lisa GI é alterado por neuroefetores, hormônios, substâncias parácrinas e fármacos, e é importante nos esfíncteres e também nas regiões onde o armazenamento de conteúdos é significativo, como o estômago e o cólon.



Na clínica

Há ocasiões em que a barreira da mucosa gástrica falha. O rompimento da superfície de revestimento GI não envolvendo a submucosa é denominado erosão. Geralmente, esses processos cicatrizam sem intervenções. Em contrapartida, o rompimento do revestimento GI envolvendo as camadas musculares e as camadas mais profundas é denominado úlcera. As erosões gástricas e duodenais e as úlceras ocorrem como uma consequência de um desequilíbrio entre os mecanismos que protegem a mucosa dos fatores agressivos que podem causar essas rupturas. Um estômago e um duodeno saudáveis apresentam uma ampla proteção natural contra os efeitos destrutivos do H^+ . Os fatores que intensificam o efeito nocivo do H^+ no estômago e no duodeno, ou atuam separadamente do H^+ , são a pepsina, a bile, a bactéria *Helicobacter pylori*, e a classe de fármacos conhecida como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). De fato, a doença ulcerosa está se tornando mais comum à medida que a população envelhece e apresenta maior necessidade de uso de AINEs para as queixas não GI, como a artrite. O álcool, o tabaco e a cafeína também são fatores de risco para as úlceras. Os agentes infecciosos também podem causar gastrite (inflamação do epitélio gástrico). O *H. pylori* é uma bactéria de forma espiral que, atualmente, tornou-se amplamente reconhecida como um fator que pode levar à gastrite, à formação de úlceras e, em humanos, ao carcinoma gástrico. O *H. pylori* existe no estômago pelo fato dela secretar a enzima urease, uma conversora da ureia em NH_3 usada no tamponamento do H^+ por meio da formação de NH_4^+ . Um regime agressivo de tratamento com antibióticos, às vezes combinado com um inibidor da H^+, K^+ -ATPase, em geral pode eliminar a infecção, e após essa etapa os sintomas da gastrite e da úlcera podem apresentar uma melhora.

Padrões Especializados de Motilidade

O peristaltismo é um anel de contração que se move e propela o material ao longo do trato GI. Esse processo envolve contrações e relaxamentos das duas camadas musculares mediados por eventos neuronais. O peristaltismo ocorre na faringe, no esôfago, no antro gástrico, e nos intestinos delgado e grosso.

As contrações segmentares produzem áreas estreitadas de segmentos contraídos entre segmentos relaxados. Esses movimentos permitem a mistura do conteúdo luminal com as secreções do trato GI e o aumento da exposição das superfícies mucosas onde ocorre a absorção. A segmentação ocorre de forma predominante nos intestinos grosso e delgado.

Existem também característicos padrões patológicos de motilidade. Durante os espasmos, a atividade contrátil máxima ocorre continuamente de um modo desregulado. No íleo, a atividade contrátil apresenta-se acentuadamente reduzida ou ausente; esse processo geralmente resulta da irritação do peritônio, como ocorre nas cirurgias, peritonites e pancreatites.

Motilidade Gástrica

Anatomia Funcional do Estômago

Conforme já foi discutido, o estômago é dividido em duas regiões funcionais — proximal e distal, com esfíncteres em cada extremo. O esfíncter esofágico inferior (EEI) e a cárdia (definida como a região do estômago circundando imediatamente o EEI) desempenham funções importantes. O relaxamento do EEI e da cárdia permite a entrada de alimento a partir do esôfago para o estômago e a liberação de gases, denominados eructações. Com a manutenção do tônus, é possível impedir o refluxo do conteúdo do estômago de volta para o esôfago.

A parte proximal do estômago (o fundo juntamente com o corpo) produz lentas alterações no tônus, compatíveis com sua função de reservatório. Isso é importante para o recebimento e a armazenagem de alimento e para misturar o conteúdo com o suco gástrico (Tabela 29.2). A geração de tônus na porção proximal do estômago é também uma importante força motriz na regulação do esvaziamento gástrico. O tônus baixo e, conseqüentemente, a baixa pressão intragástrica estão associados ao esvaziamento gástrico lento ou tardio, e portanto é necessário um aumento no tônus nessa região para que o esvaziamento gástrico possa ocorrer.

Tabela 29.2

O Estômago Altera as Características Físicas e Químicas da Refeição

Entrada	Saída
Bolo	Emulsão, suspensão (pedaços < 2 mm)
Triglicerídeos	Triglicerídeos e pequenas quantidades de 2-monoglicerídeos e ácidos graxos livres
Proteína	Proteína e pequenas quantidades de peptídeos e aminoácidos
Amido	Amido e oligossacarídeos
Água, íons	Adição de grandes quantidades de água e íons de baixo pH

A parte distal do estômago é importante na mistura do conteúdo gástrico e para a propulsão através do piloro e para o duodeno. As camadas musculares na região do antro gástrico são muito mais espessas do que aquelas nas regiões mais proximais do estômago, e assim o antro é capaz de produzir fortes contrações fásicas. As contrações iniciadas pelas ondas lentas começam na porção média do estômago e se movem em direção ao piloro. A força dessas contrações varia durante o período pós-prandial. Na fase gástrica da refeição, geralmente o piloro é fechado, e essas contrações antrais servem para misturar o conteúdo gástrico e reduzir o tamanho dos pedaços sólidos (trituração). No entanto, eventualmente essas contrações antrais também são importantes para o esvaziamento do conteúdo do estômago.

O esfíncter pilórico é a junção gastroduodenal, e é definido como uma área de musculatura circular espessa. Essa é uma região de alta pressão gerada pela contração tônica da musculatura lisa. É importante para regular o esvaziamento gástrico.

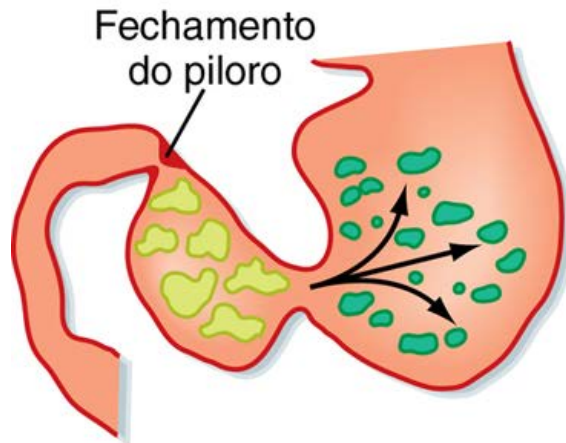
Controle da Motilidade Gástrica na Fase Gástrica

A motilidade gástrica é altamente regulada e coordenada para desempenhar as funções de armazenamento e mistura. A regulação do esvaziamento do conteúdo no intestino delgado, uma parte importante da função motora gástrica, será abordada em detalhes na discussão sobre a fase duodenal da refeição porque os controles são gerados no duodeno.

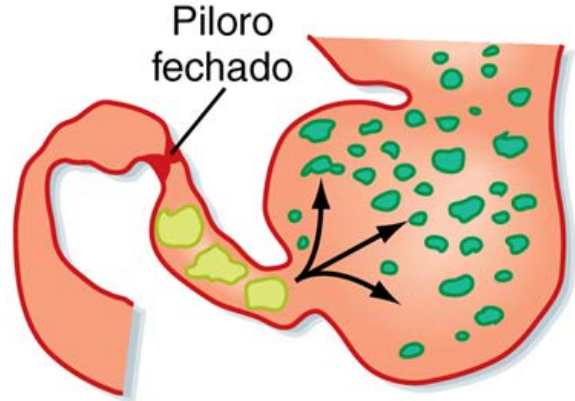
Os estímulos que regulam a função motora gástrica que resultam da presença de alimento no estômago são mecânicos e químicos, e incluem a distensão e a presença de produtos da digestão proteica (aminoácidos e pequenos peptídeos). As vias que regulam esses processos são predominantemente neurais e consistem nos reflexos vagovagais iniciados pelas fibras aferentes extrínsecas vagais que inervam o músculo e a mucosa. Os aferentes mucosos respondem aos estímulos químicos, e os aferentes mecanossensíveis respondem à distensão e à contração da musculatura lisa. Essa estimulação aferente resulta na ativação reflexa das vias eferentes vagais (nervos parassimpáticos) e na ativação de neurônios entéricos que inervam a musculatura lisa. A ativação dos neurônios entéricos produz efeitos inibitórios e excitatórios sobre a musculatura lisa gástrica; esses efeitos variam dependendo da região do estômago. Desse modo, a distensão da parede gástrica resulta na inibição da musculatura lisa na porção proximal do estômago, e no subsequente reflexo de acomodação que permite as ocorrências de entrada e de armazenamento do alimento com um aumento mínimo da pressão intragástrica.

Em contrapartida, o padrão motor predominante na parte distal do estômago na fase gástrica da refeição é a ativação da musculatura lisa para produzir e reforçar as contrações antrais. A frequência das contrações antrais é determinada pelo marca-passo gástrico; no entanto, a magnitude das contrações é regulada pela liberação de neurotransmissores dos neurônios entéricos, incluindo a substância P e a acetilcolina, que aumentam o nível de despolarização da musculatura lisa, e desse modo produzem contrações mais fortes. Nessa fase da refeição, o piloro está, na maior parte do tempo, fechado. Desse modo, as contrações antrais tentarão mover o conteúdo em direção ao piloro; no entanto, como o piloro está fechado, o conteúdo será retornado para as porções mais proximais do estômago. Dessa forma, o conteúdo gástrico será misturado. Além disso, as contrações antrais podem ocluir o lúmen, e então os pedaços maiores serão dispersados, um processo denominado trituração (Fig. 29.14).

Início da contração antral terminal



Contração completa da região antral terminal



- A força para retropulsão é o aumento da pressão no antro terminal à medida que a contração antral se aproxima do piloro fechado.

FIG. 29.14 A atividade coordenada na musculatura lisa das porções distal e proximal do estômago e no esfíncter pilórico resulta em mistura e trituração no antro gástrico. As ondas peristálticas movem-se para baixo no corpo gástrico e no antro em direção ao piloro. Se o piloro estiver fechado, os conteúdos do antro gástrico são impulsionados de volta para o interior da parte mais proximal do estômago. Esse padrão de motilidade resulta na trituração e na mistura do alimento com as secreções da parede gástrica e, eventualmente, leva a uma redução no tamanho dos pedaços e na presença de produtos da digestão que serão esvaziados no duodeno.

Pontos-Chave

1. As principais funções do estômago são armazenamento e o início da digestão de proteínas.
2. A regulação da função gástrica é controlada pelas vias neurais intrínsecas e extrínsecas, juntamente com os mediadores-chave humorais (gastrina) e parácrinos (histamina).
3. As principais secreções do estômago são o ácido e o pepsinogênio, que juntos iniciam a digestão proteica.
4. O H^+ é secretado pela membrana plasmática apical das células parietais por meio da H^+,K^+ -ATPase.
5. O estômago secreta também o fator intrínseco, que está envolvido na absorção da vitamina B_{12} .
6. O epitélio gástrico secreta HCO_3^- e muco para formar uma barreira mucosa do tipo gel que protege essa região contra os conteúdos luminis ácidos e pépticos.
7. A musculatura lisa da parede intestinal apresenta alterações cíclicas no seu potencial da membrana, denominadas ritmo elétrico básico ou ondas lentas.
8. As células intersticiais de Cajal são marca-passos na parede intestinal, e elas definem a frequência das ondas lentas.
9. A parte proximal do estômago é submetida a uma alteração lenta no tônus compatível com sua função de armazenamento.
10. A parte distal do estômago é submetida a contrações fásicas que podem variar consideravelmente em força.
11. O esvaziamento gástrico é regulado pelos reflexos vagovagais.

Leituras Adicionais

Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:363.

Hunt RH, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64:1650–1668.

Said H, et al. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:486–491.

Sanders KM, et al. Regulation of gastrointestinal smooth muscle function by interstitial cells. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31:316–326.

Schubert ML. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:479–485.

Schubert ML. Regulation of gastric acid secretion. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

* Nota da Revisão Científica: Também chamado de “fundo”.

Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada a uma Refeição

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como os vários componentes de uma refeição variada são digeridos e absorvidos no intestino delgado?
2. Quais são os constituintes e as funções do suco pancreático, e como essa secreção é controlada?
3. Como os ácidos biliares auxiliam na digestão e na absorção dos lipídeos?
4. Quais são os mecanismos que fornecem os níveis adequados de fluidez do conteúdo intestinal?
5. Quais são os padrões motores do intestino delgado no período pós-prandial, bem como durante o jejum, e quais as funções que esses padrões facilitam?

O intestino delgado é a parte crítica do trato intestinal para a absorção de nutrientes. Nesse local, o alimento é misturado com uma variedade de secreções que permitem sua digestão e absorção, e as funções de motilidade asseguram uma adequada mistura e exposição do conteúdo intestinal (quimo) à superfície de absorção. O intestino delgado apresenta muitas especificidades que permitem o desempenho eficiente de suas funções. Uma das especificidades mais óbvias é a substancial área da superfície da mucosa; esse processo é produzido por diversas maneiras. O intestino delgado é, essencialmente, um longo tubo que fica enrolado na cavidade abdominal, existem pregas em toda a extensão da mucosa e da submucosa, a mucosa apresenta projeções semelhantes a dedos denominadas vilosidades e, finalmente, cada célula epitelial apresenta microvilosidades na sua superfície apical. Desse modo, existe uma grande área de superfície ao longo da qual ocorrem a digestão e a absorção.

A principal característica da fase do intestino delgado da resposta a uma refeição é a liberação controlada do quimo pelo estômago a fim de atender as capacidades digestiva e absorptiva do intestino. Além disso, há a adicional estimulação das secreções pancreática e biliar, e o esvaziamento dessas secreções no intestino delgado. Desse modo, a função dessa região é altamente regulada pelos mecanismos de retroalimentação que envolvem as vias hormonais, parácrinas e neurais.

Os estímulos que regulam esses processos são mecânicos e químicos, e incluem a distensão da parede intestinal e o aumento da $[H^+]$, alta osmolaridade, e nutrientes no lúmen intestinal. Esses estímulos resultam em um conjunto de alterações que constituem a fase intestinal da resposta a uma refeição: (1) aumento da secreção pancreática, (2) aumento da contração da vesícula biliar, (3) relaxamento do esfíncter de Oddi, (4) regulação do esvaziamento gástrico, (5) inibição da secreção gástrica ácida, e (6) interrupção do complexo motor migratório (CMM). O objetivo deste capítulo é discutir como essas mudanças ocorrem e como elas resultam, em última análise, na assimilação de nutrientes. As alterações nas funções do intestino delgado que ocorrem após a passagem do alimento também serão abordadas.

Esvaziamento Gástrico na Fase do Intestino Delgado

Logo após uma refeição, o estômago pode conter até um litro de material, que será lentamente lançado no intestino delgado. A taxa de esvaziamento gástrico depende do conteúdo de macronutrientes da refeição e da quantidade de sólidos contidos na refeição. Desse modo, sólidos e líquidos de composição nutricional semelhante serão liberados em taxas

diferentes. Os líquidos são liberados rapidamente, porém, com os sólidos, ocorre um pequeno retardo, o que significa que, após uma refeição com sólidos, existe um período durante o qual ocorre pouco ou nenhum esvaziamento (Fig. 30.1).

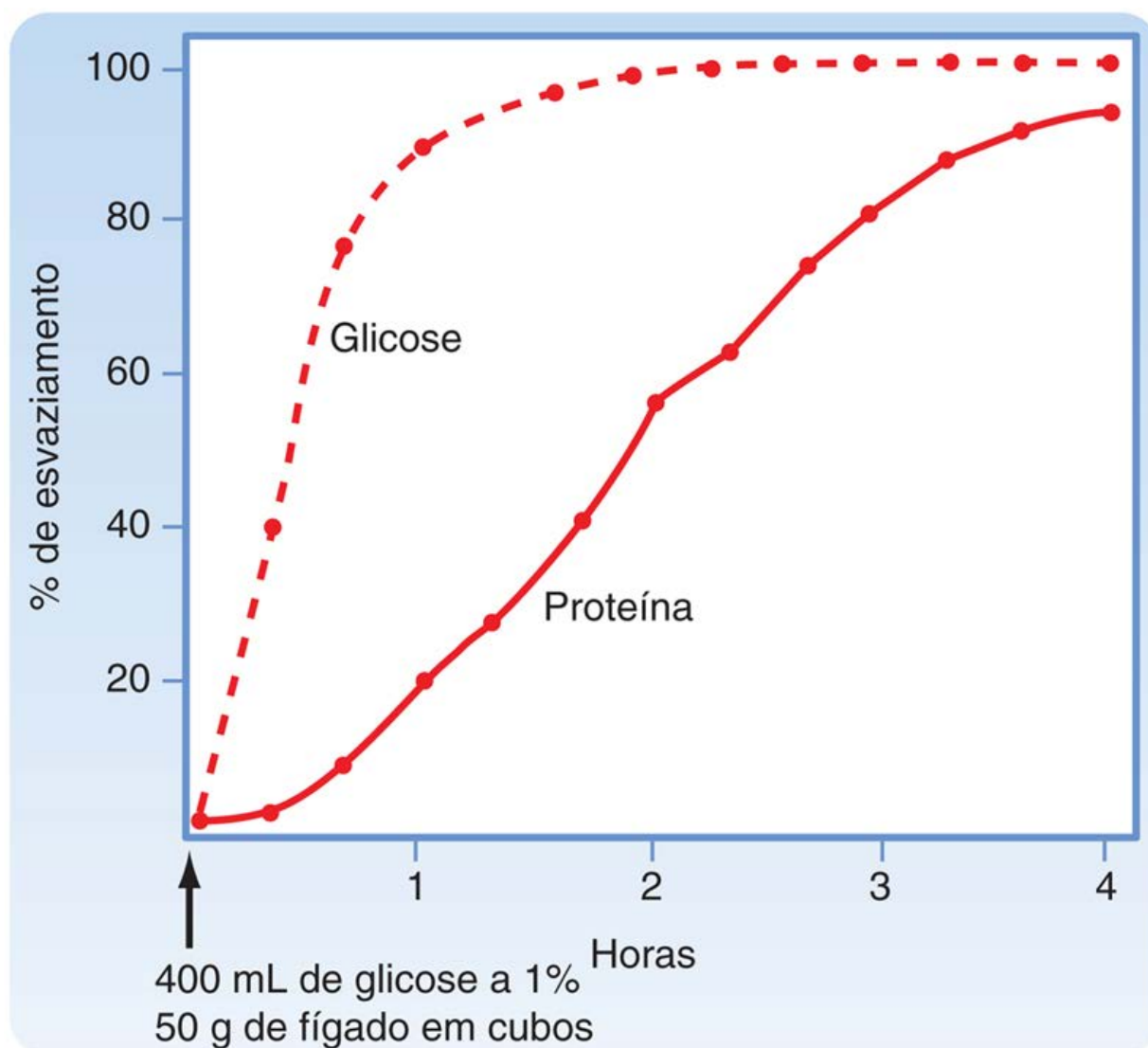


FIGURA 30.1 Taxas de esvaziamento de diferentes refeições no estômago de um cachorro. Uma solução (glicose a 1%) é eliminada de forma mais rápida do que um sólido digerível (fígado em cubos). Observe a fase de retardo para o esvaziamento dos sólidos, que está relacionada ao tempo necessário para reduzir os pedaços para menos de 2 mm em tamanho. (Adaptado de Hinder RA, Kelly KA. Am J Physiol 1977;233:E335.)

A regulação do esvaziamento gástrico é realizada por alterações na motilidade da parte proximal (fundo e corpo) e da parte distal (antro e piloro) do estômago, bem como no duodeno. A função motora nessas regiões é altamente coordenada. É importante lembrar que, durante as fases gástrica e esofágica da refeição, a resposta reflexa predominante é o relaxamento receptivo. Ao mesmo tempo, os movimentos peristálticos na parte mais distal do estômago (antro) misturam o conteúdo gástrico com as secreções gástricas. O esfíncter pilórico apresenta-se fechado. Mesmo que ocorra uma abertura periódica nesse local, haverá pouco esvaziamento, pois a porção proximal do estômago está relaxada e a bomba antral (contrações antrais) não é muito forte. Posteriormente, o esvaziamento gástrico ocorre por um aumento no tônus (pressão intraluminal) na porção proximal do estômago, pelo aumento na força das contrações antrais (aumento na força da bomba antral), pela abertura do piloro para permitir a passagem do conteúdo, e pela inibição simultânea das contrações do segmento duodenal. O fluxo de quimo, líquido e semilíquido segue o gradiente de pressão do estômago para o duodeno.



Na clínica

O trato gastrointestinal (GI) tem uma participação importante na detecção e na sinalização dos nutrientes ingeridos pela ativação das vias neurais e endócrinas que se conectam a outros sinais, como o estoque e a utilização da energia da gordura que, juntos, regulam a homeostasia energética. Os sinais de saciedade do trato GI geralmente estão envolvidos na regulação a curto prazo da ingestão de alimentos, como o tamanho e a duração de cada refeição. Por exemplo, o conteúdo luminal ativa as vias aferentes vagais, levando à supressão do tamanho da refeição. Além disso, diversos

hormônios GI liberados pelos nutrientes influenciam também a ingestão de alimentos. A colecistocinina (CCK) é um hormônio da saciedade bem conhecido; a liberação desse hormônio é estimulada pelos nutrientes e reduz a ingestão de alimentos após sua administração exógena. Outros hormônios GI dessa classe são o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY). Em humanos, sejam eles obesos ou magros, a administração de PYY exógeno inibe a ingestão de alimentos. Um análogo do GLP-1 de ação prolongada, a exendina-4, atualmente está sendo usado como um agente para o controle de peso em humanos.

Quando a refeição entra no intestino delgado, este atua de volta por vias neurais e hormonais para regular a taxa de esvaziamento gástrico com base nas composições química e física do quimo. Os neurônios aferentes, predominantemente de origem vagal, respondem aos nutrientes, à $[H^+]$, e ao conteúdo hiperosmótico do quimo quando ele entra no duodeno. A ativação reflexa do fluxo dos eferentes vagais reduz a força das contrações antrais, contrai o piloro e reduz a motilidade gástrica proximal (com uma redução na pressão intragástrica), resultando, assim, na inibição (desaceleração) do esvaziamento gástrico. Essa mesma via é responsável pela inibição da secreção gástrica ácida que ocorre quando os nutrientes estão no lúmen duodenal. A colecistocinina (CCK) é liberada pelas células endócrinas na mucosa duodenal em resposta a esses nutrientes. Esse hormônio é fisiologicamente importante, assim como sua participação nas vias neurais, na regulação do esvaziamento gástrico, na contração da vesícula biliar, no relaxamento do esfíncter de Oddi e na secreção pancreática. Evidências experimentais recentes sugerem que a CCK atua diretamente (inibe o esvaziamento gástrico) e indiretamente (estimula a descarga das fibras aferentes vagais para produzir uma redução no esvaziamento gástrico mediada por reflexos vagovagais).

Como, então, o esvaziamento gástrico pode prosseguir em face dessas vias inibitórias? A quantidade de quimo no duodeno diminui à medida que esse produto parcial da digestão passa mais abaixo do intestino delgado para o jejuno; desse modo, a intensidade da inibição da retroalimentação intestinal desaparece, pois há menos ativação dos mecanismos sensoriais do duodeno pelos nutrientes. Ao mesmo tempo, ocorre um aumento na pressão intragástrica na parte proximal do estômago, desse modo movendo o material para o interior do antro em direção à bomba antral. As contrações peristálticas antrais novamente se intensificam, e culminam na abertura do piloro e na liberação do conteúdo gástrico para o duodeno.



Na clínica

O tratamento cirúrgico da obesidade, denominada cirurgia bariátrica, pode alcançar uma perda de peso substancial e duradoura, e também ajuda a melhorar os problemas de saúde associados, como a resistência à insulina, a hiperlipidemia e a pressão arterial elevada. Inicialmente, a cirurgia envolvia o desvio jejunoileal, a remoção de uma grande parte do intestino delgado absorptivo, porém esse procedimento esteve associado a uma má absorção de nutrientes e sequelas indesejáveis como a diarreia. Outras abordagens cirúrgicas para a obesidade têm sido desenvolvidas, tais como o desvio gástrico em Y-de-Roux (bypass gástrico em Y-de-Roux) e a gastrectomia vertical (ou *sleeve* gástrico). Os mecanismos pelos quais esses procedimentos são considerados bem-sucedidos encontram-se no pequeno tamanho da bolsa gástrica residual, pelo qual o tamanho da refeição é reduzido por causa da saciedade precoce, e pelo efeito benéfico desse desvio nos perfis dos hormônios GI. Dados recentes apontam que os efeitos da cirurgia nos ácidos biliares e no microbiota podem contribuir também para a perda de peso e propiciar benefícios metabólicos.

Secreção Pancreática

A maioria dos nutrientes ingeridos pelos humanos apresenta-se na forma química de macromoléculas. No entanto, essas moléculas são muito grandes para serem assimiladas através das células epiteliais que revestem o trato intestinal e, portanto, devem ser decompostas em componentes menores pelos processos das digestões química e enzimática. As secreções que se originam no pâncreas são quantitativamente as maiores contribuintes para a digestão enzimática dos alimentos. O pâncreas fornece também outros importantes produtos secretores que são vitais para a função digestiva normal. Esses produtos são as substâncias que regulam a ação ou a secreção (ou ambas) de outros produtos pancreáticos, bem como água e íons de bicarbonato. Este último produto pancreático está envolvido na neutralização do ácido gástrico de modo que o lúmen do intestino delgado apresente um pH próximo de 7. Esse aspecto é importante, pois as enzimas pancreáticas são inativadas pelos níveis elevados de acidez, e também porque a neutralização do ácido gástrico reduz a possibilidade de que a mucosa do intestino delgado seja lesada por essa atividade ácida em combinação com a pepsina. Quantitativamente, o pâncreas é o maior supridor dos íons de bicarbonato necessários para neutralizar a carga de ácido gástrico, embora os ductos biliares e as células epiteliais duodenais também contribuam.

Assim como nas glândulas salivares, o pâncreas apresenta uma estrutura que consiste em ductos e ácinos. As células acinares pancreáticas revestem as extremidades cegas de um sistema ductal ramificado que eventualmente é esvaziado para o ducto pancreático principal e dessa região para o intestino delgado sob controle do esfíncter de Oddi. Também em comum com as glândulas salivares, a secreção primária ocorre nos ácinos e é, então, modificada quando passa pelos ductos

pancreáticos. Em geral, as células acinares suprem os componentes orgânicos do suco pancreático na secreção primária, cuja composição iônica é comparável à do plasma, enquanto os ductos diluem e alcalinizam o suco pancreático ao mesmo tempo em que reabsorvem íons cloreto (Fig. 30.2). Os principais componentes do suco pancreático, cuja quantidade aproxima-se de 1,5 L/dia nos adultos, estão listados no Quadro 30.1. Essa lista também resume as funções dos produtos secretores do pâncreas. Muitas das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas, especialmente as enzimas proteolíticas, são produzidas na forma de precursores inativos. O armazenamento nessas formas inativas parece ser muito importante na prevenção da digestão do próprio pâncreas.

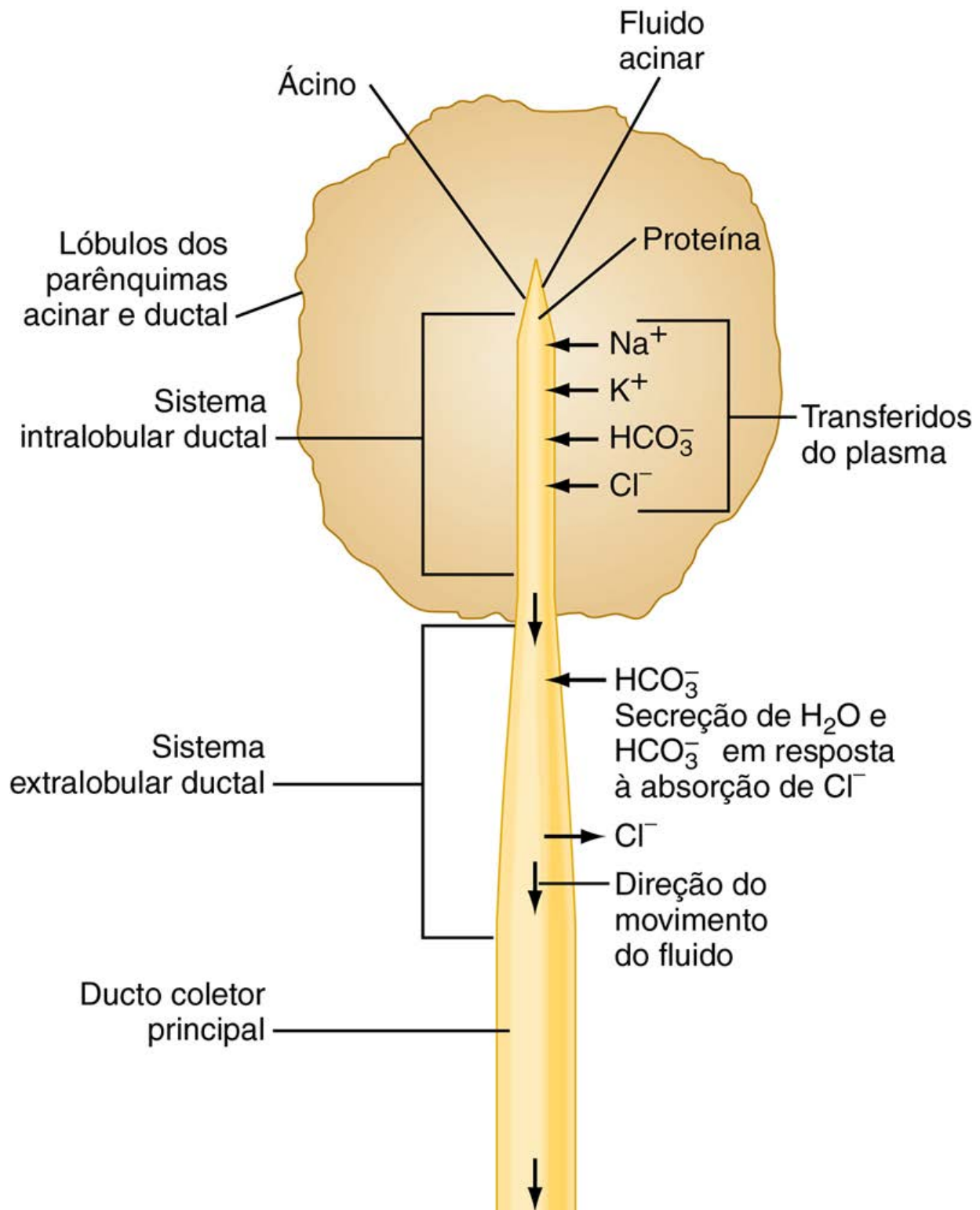


FIGURA 30.2 Localização de importantes processos de transporte envolvidos na elaboração do suco pancreático. O fluido acinar é isotônico e é semelhante ao plasma nas suas concentrações de Na^+ , K^+ , Cl^- e HCO_3^- . A secreção de fluido acinar e das proteínas contidas nele é estimulada primariamente pela colecistocinina (CCK). O hormônio secretina estimula a secreção de água e de eletrólitos das células que revestem os ductos extralobulares. A secreção estimulada pela secretina é mais rica em HCO_3^- do que a secreção acinar devido à troca $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. (Adaptado de Swanson CH, Solomon AK. J Gen Physiol 1973;62:407.)

Quadro 30.1 Produtos das Células Acinares Pancreáticas

Precusores de Proteases

Tripsinogênio
Quimotripsinogênio
Proelastase
Procarboxipeptidase A
Procarboxipeptidase B

Enzimas Digestivas de Amido

Amilase

Enzimas Digestivas de Lipídeos ou Precusores

Lipase
Esterase não específica
Profosfolipase A₂

Nucleases

Deoxirribonuclease
Ribonuclease

Fatores Reguladores

Procolipase
Inibidores de tripsina
Peptídeo monitor



Ao nível celular

A pancreatite pode ocorrer quando as enzimas secretadas pelas células acinares pancreáticas tornam-se ativadas proteoliticamente antes de alcançar seu local adequado de ação no lúmen do intestino delgado. Na verdade, o suco pancreático contém uma variedade de inibidores da tripsina para reduzir o risco desta ativação prematura, pois a tripsina é o ativador de outras pró-formas de enzimas secretadas no suco pancreático. Um segundo nível de proteção reside no fato de que a tripsina pode ser degradada por outras moléculas da própria tripsina. Apesar dessas defesas, alguns indivíduos são suscetíveis à pancreatite hereditária, que ocorre espontaneamente mesmo na ausência dos fatores de risco conhecidos. Em alguns desses pacientes, existe uma mutação na tripsina, que torna essa enzima resistente à degradação por outras moléculas de tripsina. Outros pacientes apresentam mutações nos inibidores da tripsina, tornando-os inativos. Em todo caso, se outras defesas forem violadas e a tripsina tornar-se prematuramente ativa, ocorrerá um ciclo vicioso de ativação enzimática desencadeando surtos de pancreatite.

Características e Controle da Secreção Ductular

Nesta seção, será apresentado como as células ductulares pancreáticas contribuem para o fluxo e a composição do suco pancreático no período pós-prandial. Os ductos do pâncreas podem ser considerados como o braço efetor de um sistema regulador de pH destinado a responder ao ácido luminal no intestino delgado e a secretar apenas bicarbonato suficiente para restaurar a neutralidade do pH (Fig. 30.3). Essa função reguladora requer também mecanismos para detectar o pH luminal e transmitir essa informação ao pâncreas, bem como a outros epitélios (p. ex., ductos biliares e o próprio epitélio duodenal) capazes de secretar bicarbonato. O mecanismo para a detecção de pH está incorporado nas células endócrinas especializadas, conhecidas como células S, localizadas no epitélio do intestino delgado. Quando o pH luminal cai abaixo de aproximadamente 4,5, as células S são acionadas para liberar secretina em resposta ao aumento na $[H^+]$. Os componentes dessa alça reguladora constituem um sistema autolimitante. Desse modo, como a secretina provoca a secreção de bicarbonato, o pH no lúmen do intestino delgado aumenta, e o sinal para a liberação de secretina pelas células S é desativado.

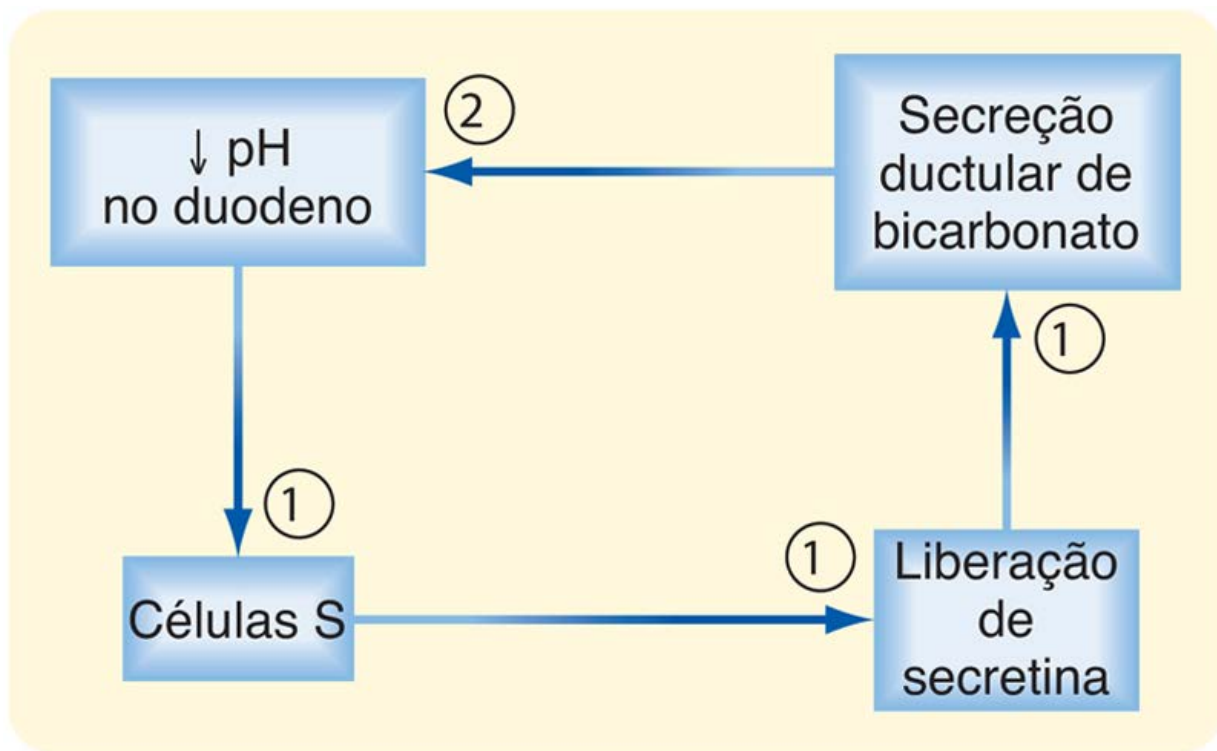


FIGURA 30.3 Participação da secretina e da secreção de HCO_3^- em uma clássica alça de retroalimentação negativa que responde a uma queda do pH luminal no duodeno.

No nível celular, a secretina estimula as células epiteliais a secretar bicarbonato no lúmen ductular, com a água seguindo através da via paracelular para manter o equilíbrio osmótico. A secretina aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) nas células ductulares, e desse modo abre os canais de Cl^- do regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR) (Fig. 30.4) e causa um fluxo de Cl^- no lúmen do ducto. Posteriormente, esse processo direciona (estimula) a atividade de um antiporte adjacente que troca os íons de cloreto por bicarbonato. O CFTR é também permeável ao bicarbonato. Portanto, o processo de secreção de bicarbonato depende do CFTR, que fornece uma explicação para os defeitos na função pancreática observados na doença da fibrose cística, na qual o CFTR sofre mutações. O bicarbonato necessário para esse processo secretor vem de duas fontes. Uma parte é levada através da membrana basolateral das células epiteliais ductais por meio do transportador NBC-1 (cotransportador [simporte] de sódio/bicarbonato do tipo 1). É importante recordar que o processo de secreção gástrica ácida resulta em um aumento nos íons de bicarbonato circulantes, que servem como fonte do bicarbonato a ser secretado pelo pâncreas. Entretanto, o bicarbonato também pode ser gerado na região intracelular por meio da atividade da enzima anidrase carbônica. O efeito final é o movimento de HCO_3^- para o lúmen, aumentando, assim, o pH e o volume do suco pancreático.

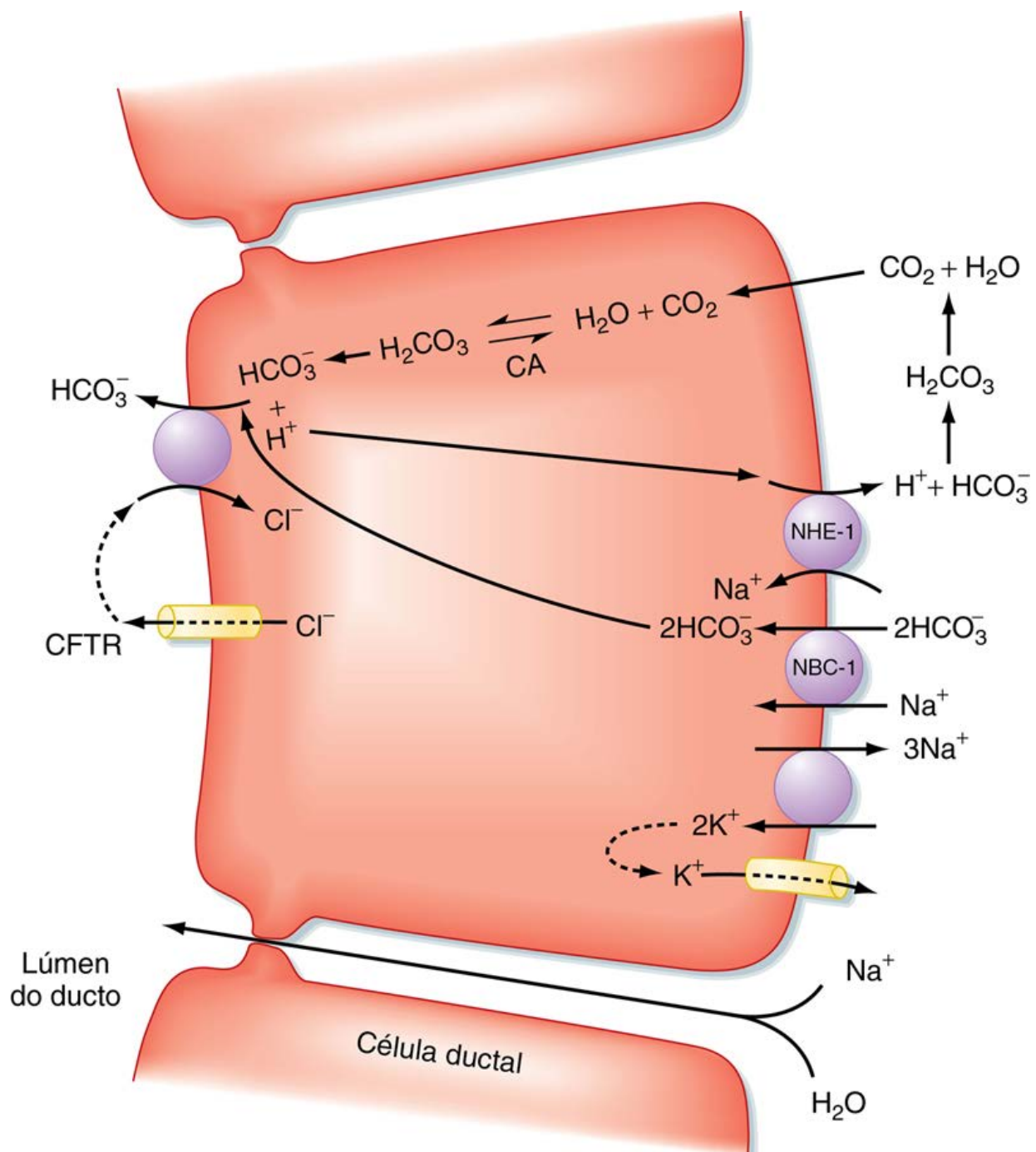


FIGURA 30.4 Vias de transporte iônico nas células ductais pancreáticas. CA, anidrase carbônica; CFTR, regulador da condutância transmembrana na fibrose cística; NBC-1, cotransportador (simporte) de sódio/bicarbonato do tipo 1; NHE-1, trocador (antiporte) de sódio/hidrogênio do tipo 1.

Características e Controle da Secreção Acinar

Ao contrário dos ductos pancreáticos, onde a secretina é o mais importante agonista fisiológico, a CCK desempenha um papel predominante no nível das células acinares. Portanto, é importante entender como a liberação de CCK é controlada durante a fase do intestino delgado da resposta a uma refeição.



Na clínica

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que afeta o funcionamento de uma ampla variedade de órgãos epiteliais, entre os quais o pulmão, o intestino, o sistema biliar e o pâncreas. No passado, a doença era quase totalmente fatal durante a adolescência como consequência de infecções respiratórias graves. Entretanto, antibióticos mais eficazes, fármacos que melhoram a liberação de muco dos pulmões, a correção da insuficiência pancreática e da desnutrição, e as recentes aprovações de fármacos pela US Food and Drug Administration (FDA), como o ivacaftor (Kalydeco) e a combinação lumacaftor/ivacaftor (Orkambi), agora prolongam a vida até a quinta década ou mais em alguns pacientes. A FC é causada por uma mutação no CFTR, que no intestino prejudica a capacidade para hidratar e alcalinizar o

conteúdo luminal. No sistema GI especificamente, esse processo pode resultar em obstrução intestinal, lesão da mucosa duodenal, e danos para o fígado e sistema biliar, bem como para o pâncreas. Em muitos pacientes, o pâncreas endócrino é disfuncional e, portanto, esses pacientes devem receber a administração de suplementos com enzimas digestivas para manter a digestão adequada dos nutrientes. Em outros pacientes, estes com mutações mais leves, a pancreatite pode se desenvolver mais tarde ao longo da vida na ausência de outros sintomas clássicos da FC, provavelmente por causa da retenção de enzimas digestivas no pâncreas. Em ambos os casos, a melhoria do reconhecimento e do tratamento das complicações pulmonares da FC fazem que os sintomas GI, tais como insuficiência hepática, redução do fluxo biliar, pancreatite, obstrução e má digestão/má absorção de nutrientes, ganham maior importância como facetas da doença que devem ser controladas nos adultos, frequentemente por equipes multidisciplinares de médicos e outros profissionais de cuidados da saúde.

A CCK é o produto das células I, que também estão localizadas no epitélio do intestino delgado. Essas células enteroendócrinas clássicas liberam CCK no espaço intersticial quando determinados componentes alimentares estão presentes no lúmen, especialmente os ácidos graxos livres e certos aminoácidos. A liberação de CCK pode ocorrer após a interação direta de ácidos graxos ou aminoácidos, ou ambos, com as células I. Esta liberação é regulada também por dois fatores de liberação de ação luminal que podem estimular as células I. O primeiro desses fatores, o peptídeo liberador de CCK, é secretado pelas células parácrinas, no interior do epitélio, para o lúmen do intestino delgado em resposta aos produtos da digestão de proteínas e gorduras. O segundo fator de liberação de CCK, o peptídeo monitor, é liberado pelas células acinares no suco pancreático. Tanto o peptídeo liberador de CCK quanto o peptídeo monitor também podem ser liberados em resposta à entrada neural, que é particularmente importante no início da secreção pancreática durante as fases cefálica e gástrica, preparando o sistema para digerir o alimento tão logo ele entre no intestino delgado.

Qual é a importância desses fatores de liberação de CCK? Sua principal função é adequar a liberação de CCK, bem como a resultante disponibilidade de enzimas pancreáticas, às necessidades dessas enzimas para digerir o alimento no lúmen do intestino delgado (Fig. 30.5). Como os fatores de liberação são peptídeos, eles estarão sujeitos à degradação proteolítica por enzimas, tal como a tripsina pancreática, exatamente do mesmo modo como a proteína da dieta. Entretanto, quando a proteína alimentar é ingerida, ela se apresenta em quantidades muito maiores no lúmen do que os fatores de liberação, e assim “competem” com os fatores de liberação para a degradação proteolítica. O efeito concreto é que os fatores de liberação serão protegidos da degradação enquanto o alimento estiver no intestino delgado, e então estarão disponíveis para prosseguir a estimulação da liberação de CCK pelas células I. Entretanto, uma vez que o alimento tenha sido digerido e absorvido, os fatores de liberação são degradados e o sinal para a liberação de CCK é desativado.

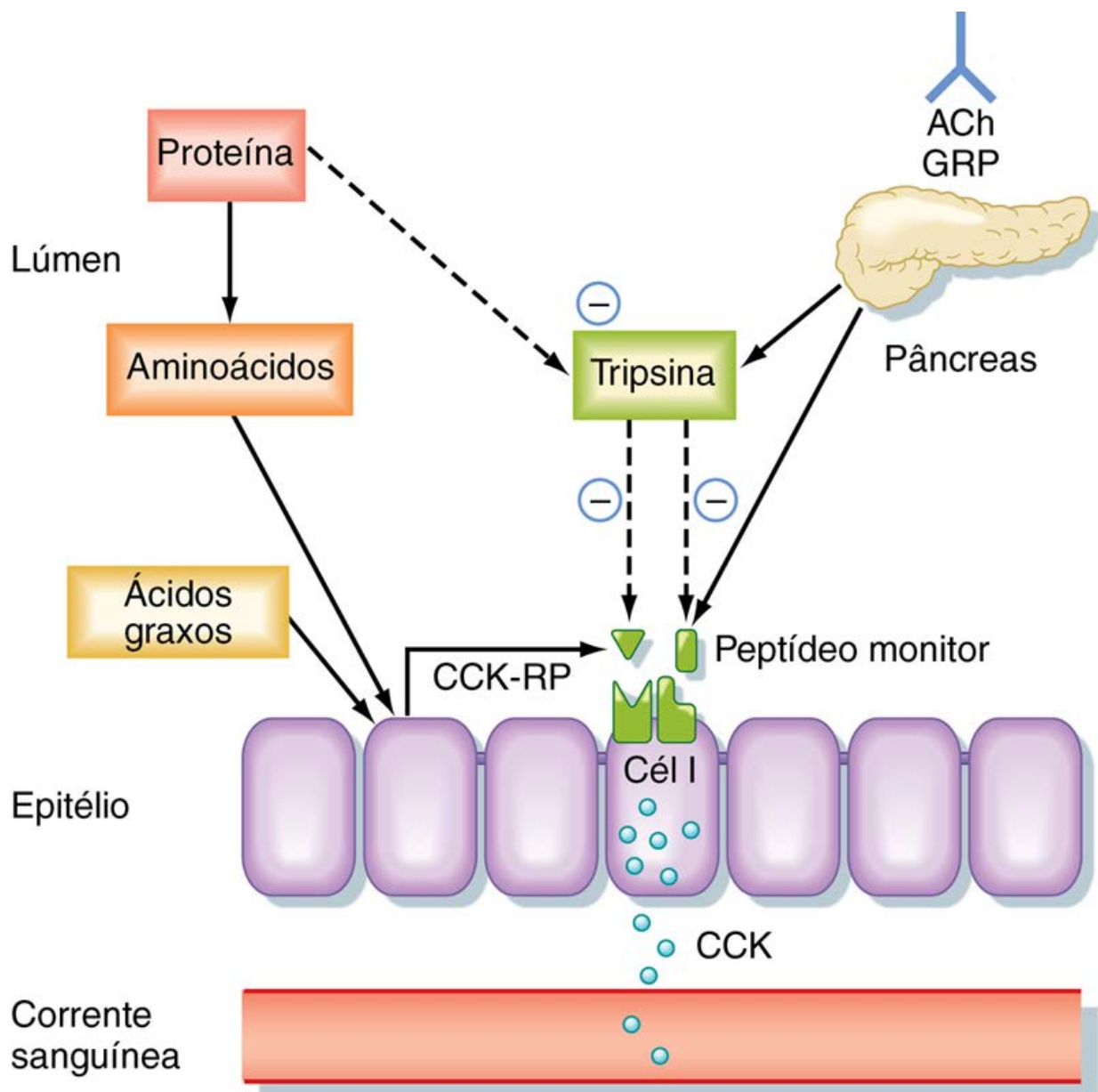


FIGURA 30.5 Mecanismos responsáveis pelo controle da liberação de CCK pelas células duodenais I. ACh, acetilcolina; CCK-RP, peptídeo liberador de CCK; GRP, peptídeo liberador de gastrina. As setas contínuas indicam os efeitos estimuladores, enquanto as setas tracejadas indicam inibição. (Redesenhado de Barrett KE. *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2006.)

A CCK ativa a secreção pelas células acinares pancreáticas por meio de duas formas. Primeiro, a CCK, um hormônio clássico, é levado pela corrente sanguínea até encontrar os receptores CCK1 nas células acinares. Entretanto, a CCK estimula também as vias neurais reflexas que atingem o pâncreas. As terminações nervosas aferentes vagais na parede do intestino delgado são responsivas à CCK em virtude da expressão dos receptores CCK1. Conforme descrito anteriormente em relação ao efeito da CCK no esvaziamento gástrico, a ligação da CCK ativa o reflexo vagovagal que pode aumentar ainda mais a secreção das células acinares por meio da ativação dos neurônios entéricos pancreáticos e da liberação de uma série de neurotransmissores, tais como a acetilcolina, o peptídeo liberador de gastrina (GRP) e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Os produtos secretados pelas células acinares pancreáticas são amplamente pré-sintetizados e armazenados em grânulos que se agrupam ao longo do polo apical das células acinares (Fig. 30.6). Os estímulos mais potentes para a secreção das células acinares, que incluem a CCK, a acetilcolina e o GRP, atuam por meio da mobilização do Ca^{++} intracelular. A estimulação das células acinares resulta na fosforilação de diversas proteínas reguladoras e estruturais no citosol da célula, que movimenta os grânulos para perto da membrana apical, onde pode ocorrer a fusão dos grânulos com a membrana plasmática. O conteúdo dos grânulos é então liberado para no lúmen acinar e conduzido para fora do pâncreas por um exsudato de plasma, que passa pelas junções fechadas e mantém as células acinares unidas, e, por último, por secreções ductulares. No período entre as refeições, os componentes dos grânulos são ressintetizados pelas células acinares, e depois armazenados até que sejam necessários para a digestão da próxima refeição. A ressíntese pode ser estimulada pelos mesmos agonistas que estimularam a resposta secretora inicial.

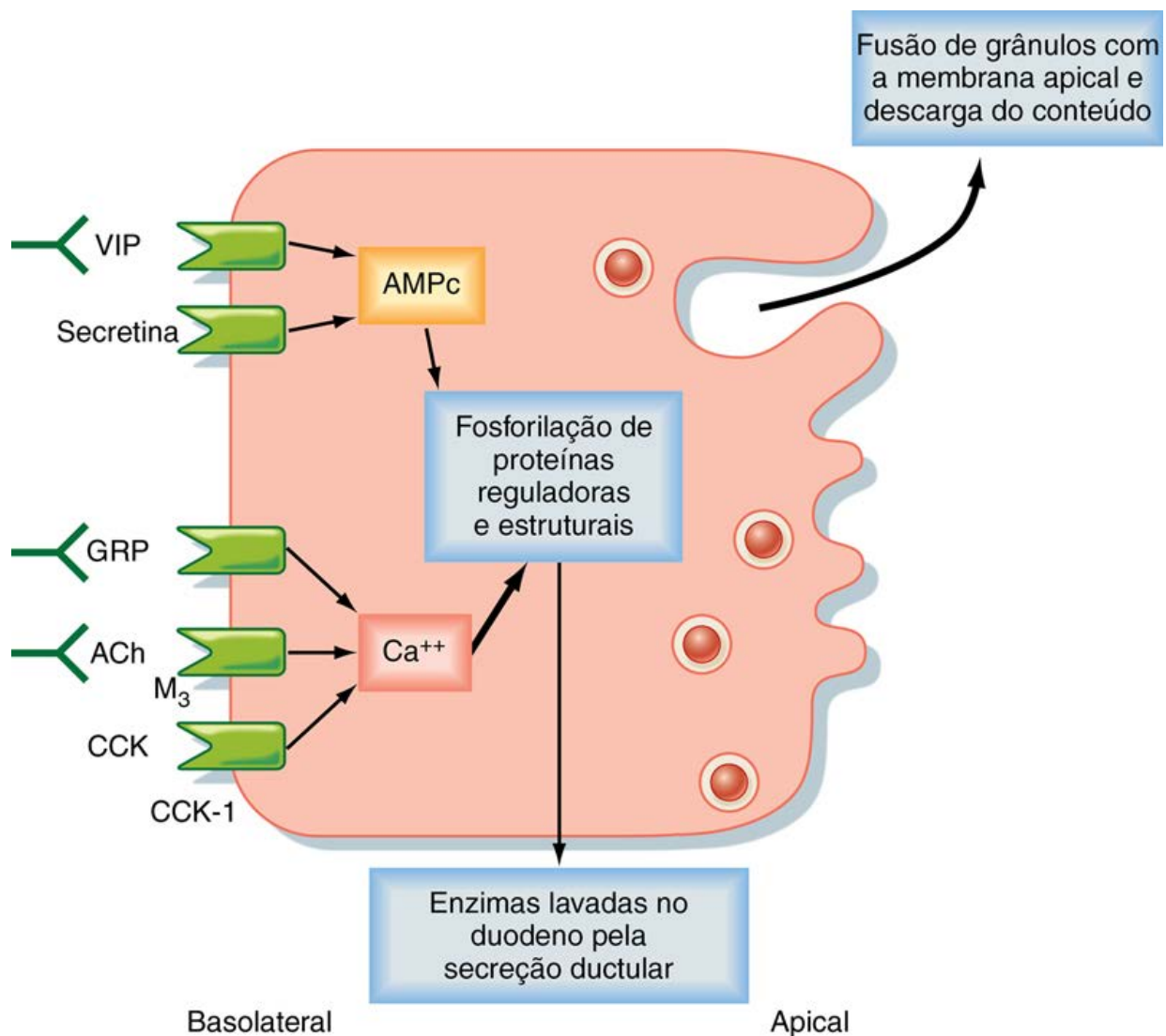


FIGURA 30.6 Receptores das células acinares pancreáticas e regulação da secreção. A seta em preto espessa indica que as vias de sinalização dependentes de Ca⁺⁺ desempenham uma função proeminente. ACh, acetilcolina; CCK colecistocinina; GRP, peptídeo liberador de gastrina; VIP, peptídeo vasoativo intestinal; M₃, receptor muscarínico de M₃; CCK-1; receptor de CCK do tipo 1. (Redesenhado de Barrett KE. *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2006.)

Secreção Biliar

Outro importante suco digestivo que é misturado com o alimento no lúmen do intestino delgado é a bile. A bile é produzida pelo fígado e os mecanismos envolvidos, bem como os componentes específicos, serão discutidos com mais detalhes no [Capítulo 32](#), quando serão abordadas as funções metabólicas e de transporte do fígado. Entretanto, para os objetivos da discussão atual, a bile é uma secreção que serve para auxiliar na digestão e na absorção de lipídeos. O fluxo biliar para fora do fígado é armazenado e concentrado na vesícula biliar até ser liberado em resposta à ingestão de um alimento. A contração da vesícula biliar, bem como o relaxamento do esfíncter de Oddi, é estimulada predominantemente pela CCK.

Ao se considerar a fase do intestino delgado da assimilação de alimento, os componentes biliares que mais nos interessam são os ácidos biliares. Esses componentes formam estruturas conhecidas como micelas, que servem para proteger os produtos hidrofóbicos da digestão de lipídeos do ambiente aquoso do lúmen. Os ácidos biliares são essencialmente detergentes biológicos, e são necessárias grandes quantidades diárias para uma absorção ideal de lipídeos — 1 a 2 g/dia. Após cada refeição, a maior parte do reservatório de ácido biliar é reciclada do intestino de volta para o fígado através da circulação entero-hepática ([Fig. 30.7](#)). Desse modo, os ácidos biliares são sintetizados em uma forma conjugada que limita a capacidade desses ácidos de cruzar passivamente o revestimento epitelial do intestino, de forma que eles são retidos no lúmen para participar na assimilação de lipídeos (discutido em detalhes posteriormente). No entanto, quando o conteúdo da refeição alcança o íleo terminal após a absorção de lipídeos ter sido concluída, os ácidos biliares conjugados são reabsorvidos por um cotransportador (simporte), o transportador apical de ácidos biliares dependentes de sódio (Na⁺) (asbt), que absorve especificamente os ácidos biliares conjugados em associação com os íons de sódio. Em condições normais, somente uma pequena fração dos ácidos biliares extravasa para o cólon, onde estes ácidos são desconjugados e ficam sujeitos à reabsorção passiva ([Fig. 30.7](#)). O efeito final desse processo é ciclar diariamente a maioria dos ácidos biliares

entre o fígado e o intestino, coincidindo com os sinais que surgem no período pós-prandial. Além do seu papel como detergentes, os ácidos biliares exercem outras ações biológicas por meio da sua ligação aos receptores na membrana celular e aos receptores nucleares de uma variedade de tipos de células em todo o corpo. Desse modo, os ácidos biliares regulam sua própria síntese, bem como outros processos metabólicos.

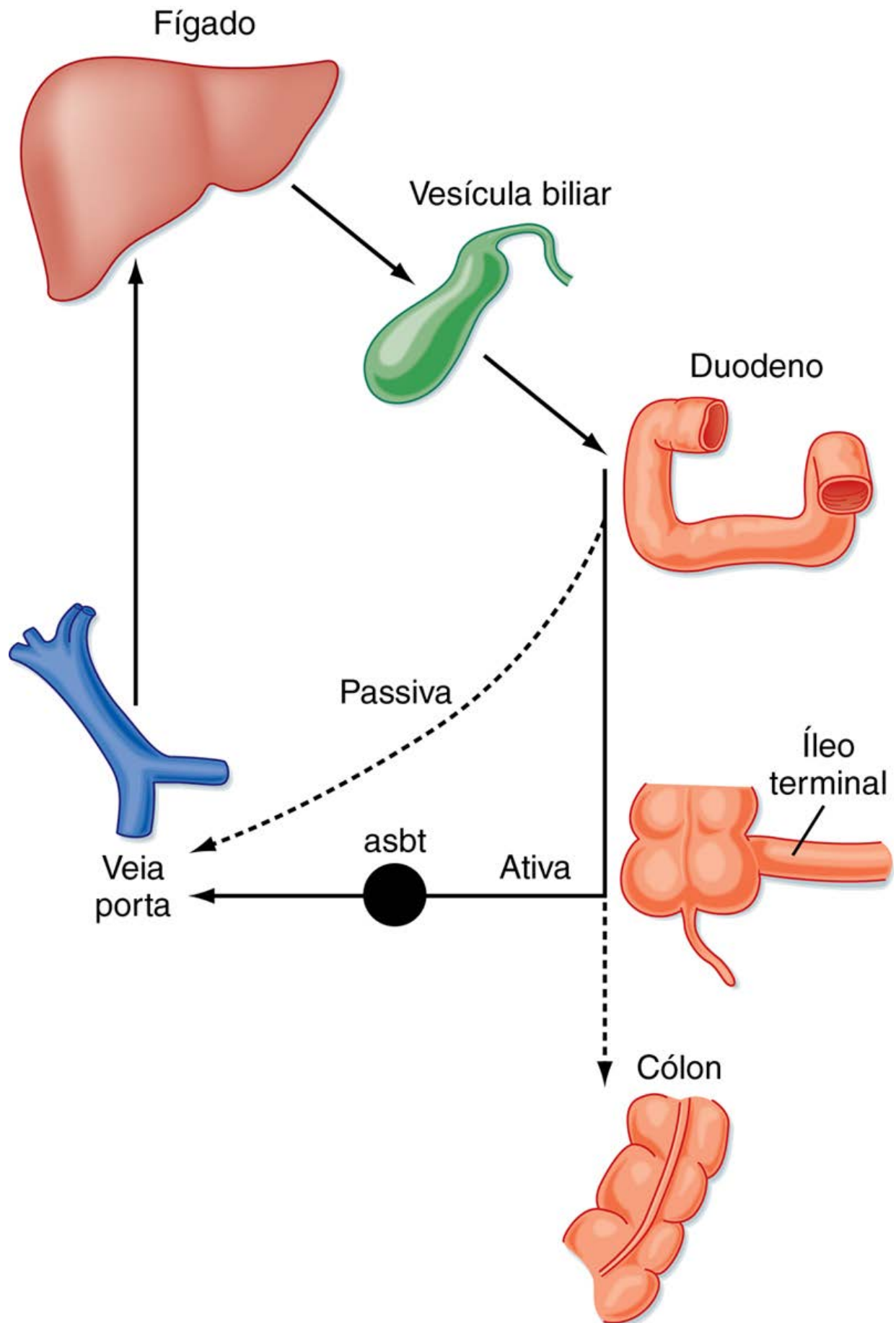


FIGURA 30.7 Circulação entero-hepática de ácidos biliares. A captação ativa de ácidos biliares conjugados ocorre por meio do transportador apical de ácidos biliares dependentes de sódio (asbt).

Assimilação de Carboidratos

A função fisiológica mais importante do intestino delgado é absorver os produtos da digestão dos nutrientes ingeridos. Quantitativamente, os nutrientes mais importantes (macronutrientes) estão enquadrados em três classes: carboidratos, proteínas e lipídeos. O intestino delgado é fundamental não apenas para a absorção de nutrientes pelo corpo, mas também para as etapas finais da digestão desses nutrientes para transformá-los em moléculas que sejam suficientemente simples para serem transportadas através do epitélio intestinal. Portanto, deverão ser considerados os processos envolvidos na assimilação de cada um desses nutrientes, iniciando com os carboidratos. A digestão de carboidratos ocorre em duas fases: no lúmen do intestino e, em seguida, na superfície dos enterócitos, em um processo conhecido como digestão da borda em escova. Esse processo é importante para a geração de açúcares simples e absorvíveis no local onde podem ser absorvidos. Consequentemente, isso pode limitar a exposição a um pequeno número de bactérias presentes no lúmen do intestino delgado, que poderiam usar esses açúcares e nutrientes.

Digestão de Carboidratos

Os carboidratos da dieta são compostos de várias classes moleculares diferentes. O amido, a primeira dessas classes, é uma mistura de polímeros de cadeias lineares (ou retas) e ramificadas de glicose. Os polímeros de cadeias lineares são denominados amilose e as moléculas de cadeias ramificadas são denominadas amilopectina (Fig. 30.8). O amido é uma fonte particularmente importante de calorias, de forma especial nos países em desenvolvimento, e é encontrado predominantemente nos produtos à base de cereais. Os dissacarídeos são a segunda classe de carboidratos e inclui a sucrose (consistindo de glicose e frutose) e a lactose (consistindo de glicose e galactose), sendo uma importante fonte calórica para os lactentes. É importante, entretanto, entender o princípio fundamental de que o intestino pode absorver apenas monossacarídeos, e não carboidratos maiores. Finalmente, muitos produtos alimentícios de origem vegetal contêm fibras alimentares, que consistem em polímeros de carboidratos que não podem ser digeridos pelas enzimas humanas. Dessa forma, em vez de passar por esse processo, os polímeros são digeridos pelas bactérias amplamente presentes no lúmen colônico (Cap. 31), permitindo, dessa forma, recuperar seus valores calóricos.

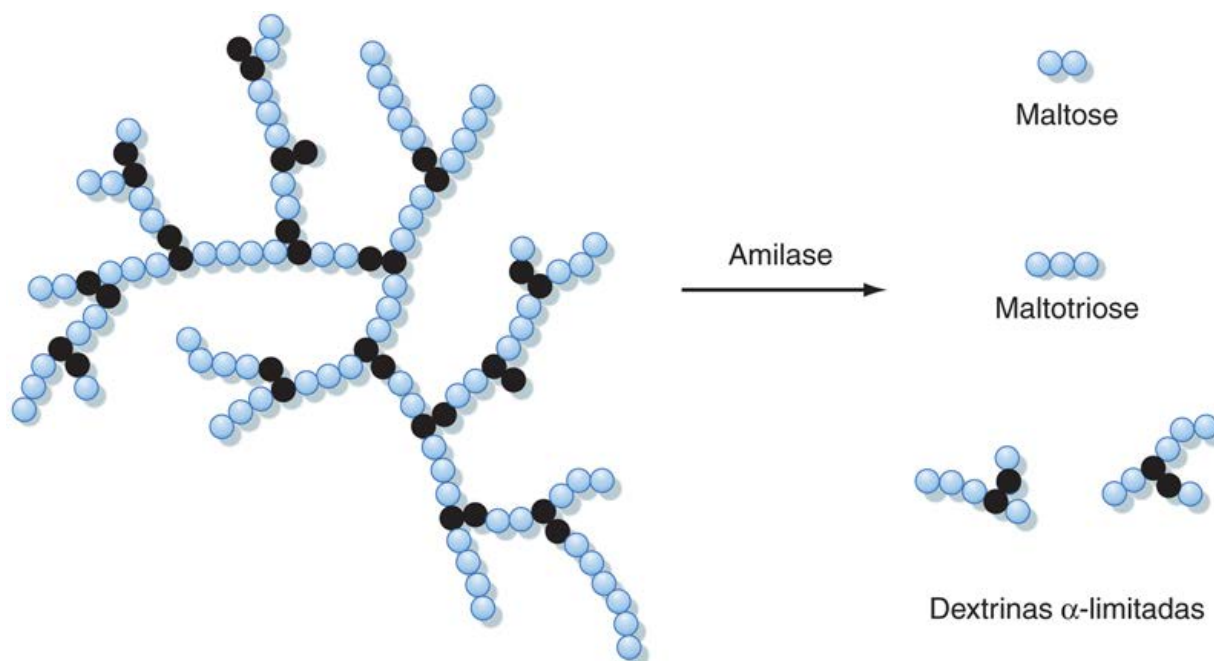


FIGURA 30.8 Estrutura da amilopectina e a ação da amilase. Os círculos em azul representam os monômeros de glicose conectados pelas ligações de α -1,4. Os círculos em preto representam as unidades de glicose conectadas pelas ligações de α -1,6 aos pontos de ramificação.

Os dissacarídeos da dieta são hidrolisados em outros componentes monoméricos diretamente na superfície das células epiteliais do intestino delgado pelo processo conhecido como digestão da borda em escova, que é mediado por uma família de enzimas hidrolíticas muito glicosiladas ligadas à membrana e sintetizadas pelas células epiteliais do intestino delgado. As hidrolases existentes na borda em escova, fundamentais para a digestão dos carboidratos da dieta, são a sucrase, a isomaltase, a glucoamilase e a lactase (Tabela 30.1). A glicosilação dessas hidrolases é considerada uma proteção para essas enzimas contra a degradação pelas proteases pancreáticas luminais. No entanto, entre as refeições, as hidrolases são degradadas e, assim, devem ser ressintetizadas pelos enterócitos a fim de participar do processo digestivo da próxima refeição de carboidratos. A sucrase/isomaltase e a glucoamilase são sintetizadas em quantidades acima das necessárias, e a absorção de seus produtos pelo corpo é limitada pela disponibilidade de transportadores de membrana específicos para esses monossacarídeos (consulte "Absorção de Carboidratos"). Em contrapartida, a lactase demonstra um declínio da expressão após o desmame. A relativa escassez de lactase significa que a digestão de lactose, em vez da absorção dos produtos resultantes, é a etapa limitadora da taxa de assimilação. Se os níveis de lactase apresentarem uma queda abaixo de um certo limiar, ocorre a doença de intolerância à lactose.

Tabela 30.1

Hidrolases de Carboidratos da Borda em Escova

Enzima	Especificidade/Substratos	Produtos
Sucrase	Ligações α -1,4 da maltose, maltotriose e sucrose	Glicose, frutose
Isomaltase	Ligações α -1,4 da maltose, maltotriose; ligações α -1,6 das dextrinas α -limitadas	Glicose
Glucoamilase	Ligações α -1,4 da maltose, maltotriose	Glicose
Lactase	Lactose	Glicose, galactose



Na clínica

A intolerância à lactose é relativamente comum em adultos de grupos étnicos específicos, tais como os asiáticos, os afro-americanos e os hispânicos. O distúrbio reflete uma redução do desenvolvimento normal na expressão de lactase pelos enterócitos, particularmente quando a lactose não é um componente sempre presente na dieta. Nesses indivíduos, o consumo de alimentos contendo grandes quantidades de lactose (p. ex., leite e sorvete) pode resultar em cólicas abdominais, gases e diarreia. Esses sintomas refletem uma relativa incapacidade de digerir a lactose; portanto, essa substância permanece no lúmen, e a água é mantida. Alguns pacientes com intolerância à lactose beneficiam-se da administração oral da enzima lactase derivada de bactérias antes da ingestão diária de laticínios.

A digestão do amido ocorre em duas fases. A primeira é realizada no lúmen, e é iniciada de fato na cavidade oral por meio da atividade da amilase salivar, conforme discutido no [Capítulo 28](#). No entanto, a amilase salivar não é essencial para a digestão do amido, embora essa enzima possa ter uma importância maior nos recém-nascidos ou nos pacientes nos quais a produção de enzimas pancreáticas é prejudicada por alguma doença. Quantitativamente, o contribuinte mais importante para a digestão luminal do amido é a amilase pancreática. Ambas as enzimas hidrolisam as ligações internas de α -1,4 tanto na amilose como na amilopectina, mas esse processo não ocorre nas ligações externas nem nas ligações de α -1,6 que formam os pontos de ramificação na molécula de amilopectina ([Fig. 30.8](#)). Portanto, a digestão do amido pela amilase é necessariamente incompleta e resulta em pequenos oligômeros de glicose, incluindo dímeros (maltose) e trímeros (maltotriose), bem como em estruturas ramificadas mais simples, que são denominadas dextrinas α -limitadas. Dessa forma, para permitir a absorção desses constituintes dos monossacarídeos, o amido deve ser submetido também à digestão da borda em escova.

Na borda em escova, os oligômeros de glicose de cadeia linear podem ser digeridos pelas hidrolases glucoamilase, sucrase ou isomaltase ([Tabela 30.1](#)). Todas produzem monômeros livres de glicose, que podem ser absorvidos pelos mecanismos discutidos adiante. Por outro lado, para as dextrinas α -limitadas, a atividade da isomaltase é fundamental porque é a única enzima que pode clivar as ligações α -1,6 situadas nos pontos de ramificação, mas também as ligações α -1,4.

Absorção de Carboidratos

Os monossacarídeos hidrossolúveis resultantes da digestão devem ser transportados através da membrana plasmática hidrofóbica do enterócito. O transportador de sódio/glicose do tipo 1 (SGLT1) é um simporte que conduz a glicose (e a galactose) contra seu gradiente de concentração acoplando seu transporte ao do Na^+ ([Fig. 30.9](#)). Uma vez dentro do citosol, a glicose e a galactose podem ser retidas para as necessidades metabólicas do epitélio, ou podem sair da célula através do polo basolateral por meio de um transportador conhecido como GLUT2. Por outro lado, a frutose é conduzida através da membrana apical pelo GLUT5. Entretanto, considerando que o transporte da frutose não é acoplado ao do Na^+ , sua absorção é relativamente ineficaz, e pode facilmente ser interrompida se forem ingeridas grandes quantidades de alimento contendo esse açúcar. Os sintomas que ocorrem em decorrência dessa má absorção são semelhantes àqueles manifestados pelos pacientes com intolerância à lactose e que consomem esta substância.

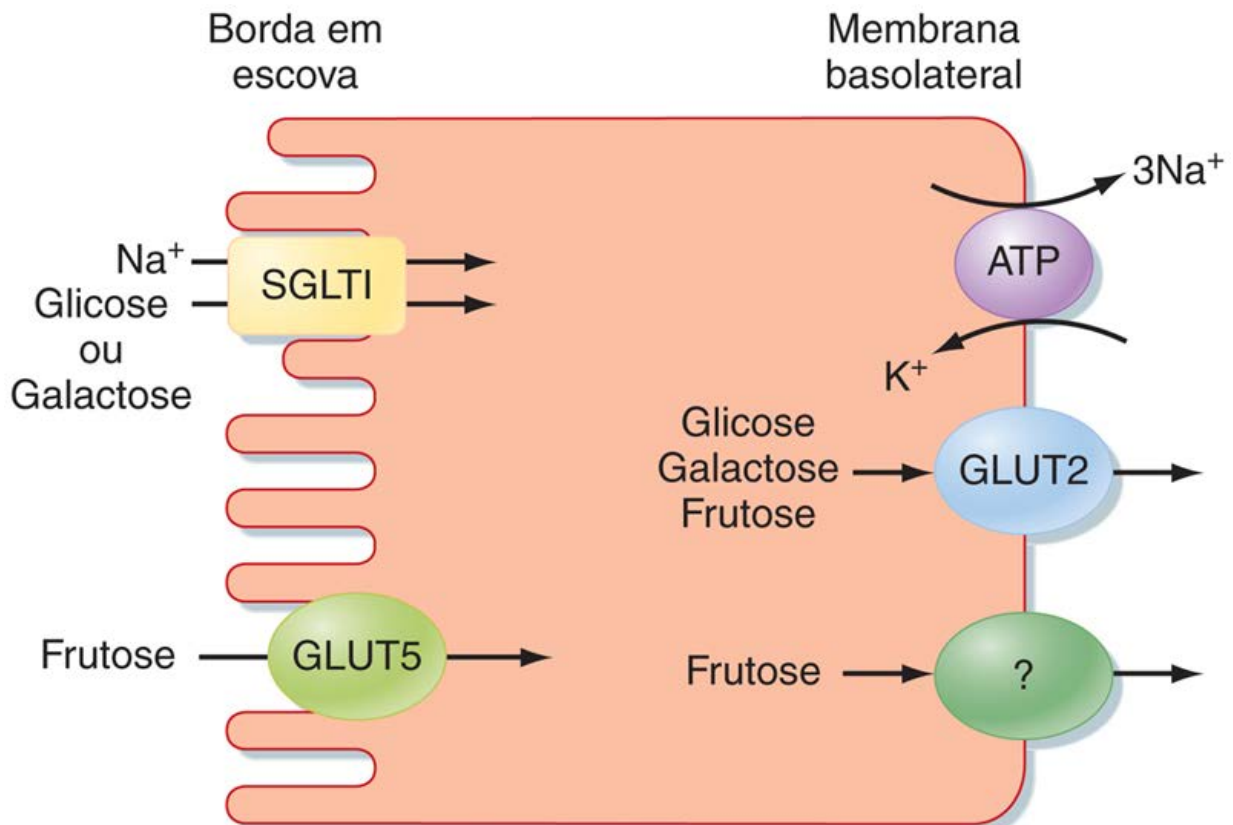


FIGURA 30.9 Absorção de glicose, galactose e frutose no intestino delgado. GLUT, transportador de glicose; SGLT1, transportador de sódio/glicose do tipo 1.

Assimilação de Proteínas

As proteínas também são polímeros hidrossolúveis que devem ser digeridos em componentes menores antes que seja possível sua absorção. Essa absorção é mais complicada do que a dos carboidratos porque as proteínas contêm 20 aminoácidos diferentes e pequenos oligômeros desses aminoácidos (dipeptídeos, tripeptídeos e, provavelmente, até tetrapeptídeos) que também podem ser transportados pelos enterócitos. O corpo, particularmente o fígado ([Cap. 32](#)), apresenta uma importante capacidade para interconverter vários aminoácidos sujeitos às necessidades corporais. No entanto, alguns aminoácidos, denominados aminoácidos essenciais, não podem ser sintetizados pelo corpo novamente, ou de outro aminoácido, e, então, devem ser obtidos da dieta. Os aminoácidos que têm que ser obtidos desse modo nos seres humanos estão listados na [Figura 30.10](#).

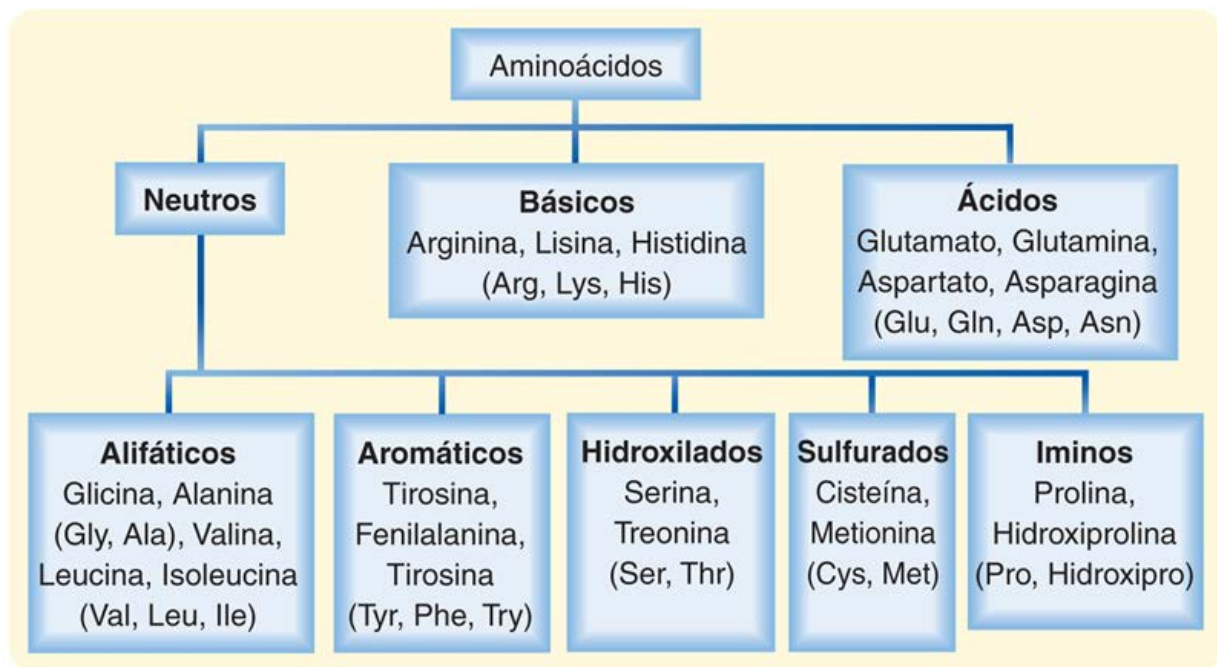


FIGURA 30.10 Aminoácidos da dieta de ocorrência natural. Os aminoácidos dentro de quadrados são os aminoácidos essenciais, que não podem ser sintetizados pelos seres humanos, portanto devem ser obtidos da alimentação. (Redesenhado de Barrett KE. *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2006.)



Ao nível celular

Uma doença genética rara resulta na incapacidade do intestino de absorver glicose e galactose. Várias mutações no gene SGLT1 foram mapeadas nessa doença, e elas resultam em uma proteína defeituosa ou ausente, ou, com maior frequência, em uma falha da proteína em translocar-se adequadamente para a membrana apical dos enterócitos. Nos pacientes portadores dessas mutações, a glicose mal-absorvida contribui para a diarreia e outros sintomas, conforme discutido anteriormente em relação à intolerância à lactose. Apesar da raridade da doença, ela é importante porque forneceu um entendimento do processo fundamental de transporte epitelial do intestino

Digestão de Proteínas

As proteínas podem ser hidrolisadas em longos peptídeos simplesmente em virtude do pH ácido que existe no lúmen gástrico. Entretanto, para a assimilação de proteínas pelo corpo, são necessárias três fases de digestão mediadas enzimaticamente (Fig. 30.11). Assim como a hidrólise ácida, a primeira dessas fases ocorre no lúmen gástrico e é mediada pela pepsina, o produto das células principais localizadas nas glândulas gástricas. Quando a secreção gástrica é ativada pelos sinais coincidentes com a ingestão de uma refeição, a pepsina é liberada pelas células principais, assim como o precursor inativo, o pepsinogênio. No pH ácido, esse precursor é autocataliticamente clivado para produzir a enzima ativa. A pepsina é muito especializada para atuar no estômago, já que essa enzima é ativada pelo baixo pH. A enzima cliva proteínas em sítios de aminoácidos neutros, com uma preferência para as cadeias laterais aromáticas ou grandes alifáticas. Como esses aminoácidos ocorrem com pouca frequência em uma determinada proteína, a pepsina não é capaz de digerir totalmente essa proteína em uma forma que possa ser absorvida pelo intestino. Em vez disso, a pepsina produz uma mistura de proteínas intactas, peptídeos grandes (a maioria), e um número limitado de aminoácidos livres.

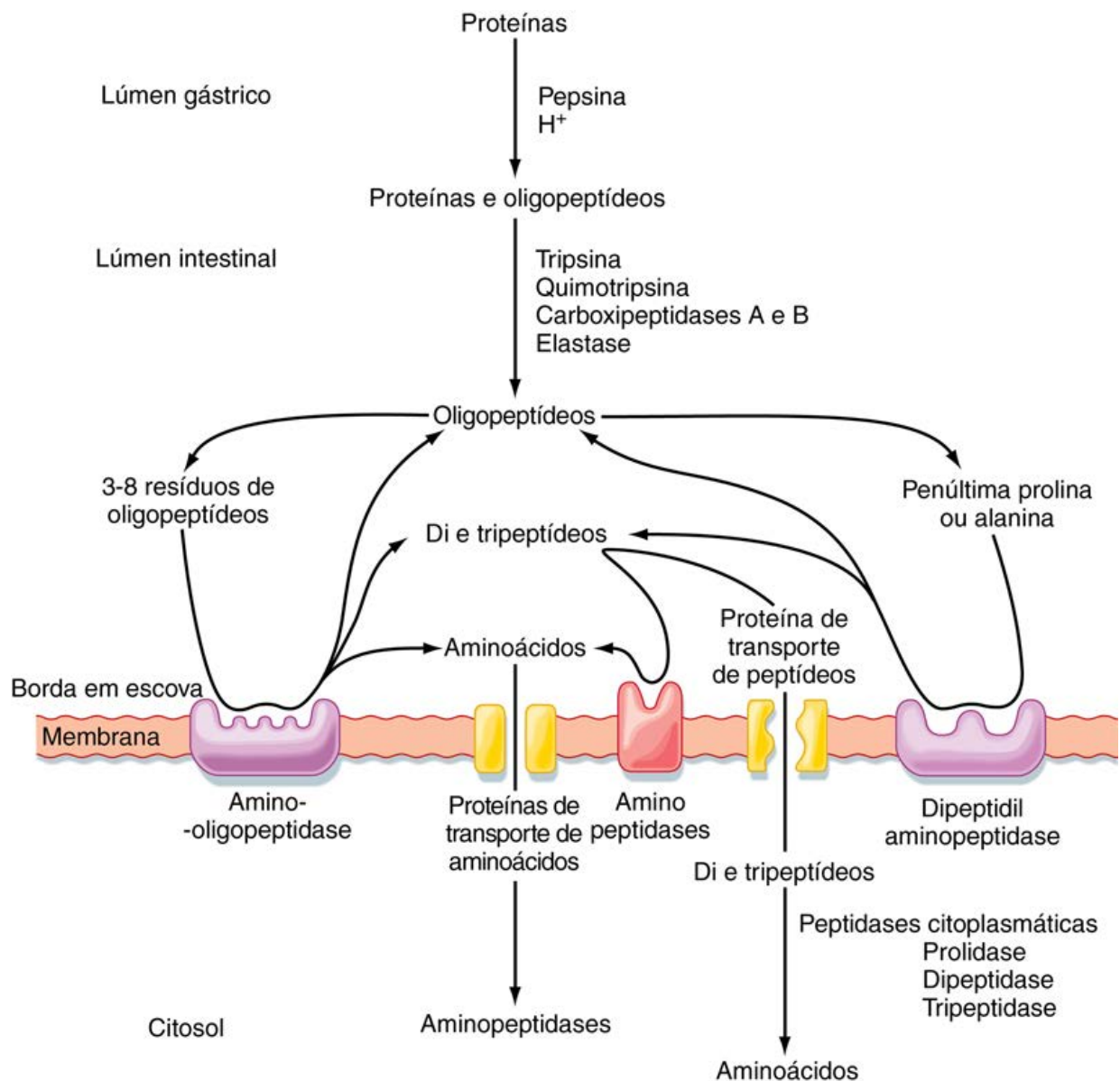


FIGURA 30.11 Hierarquia de proteases e peptidases que agem no estômago e no intestino delgado para digerir as proteínas alimentares. As proteínas são absorvidas como aminoácidos isolados (70%) ou peptídeos pequenos (30%). (Adaptado de Van Dyke RW. In: Sleisenger MH, Fordtran JS [eds]. *Gastrointestinal Disease*. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1989.)

Ao se deslocarem para o intestino delgado, as proteínas parcialmente digeridas encontram a seguir as proteases provenientes do suco pancreático. É importante salientar que essas enzimas são secretadas na sua forma inativa. Como, então, essas enzimas são ativadas para iniciar o processo de digestão das proteínas? De fato, a ativação das proteases é postergada até que essas enzimas estejam no lúmen em virtude da presença localizada de uma enzima ativadora, a enteroquinase, localizada apenas na borda em escova das células epiteliais do intestino delgado (Fig. 30.12). A enteroquinase cliva o tripsinogênio para produzir a tripsina ativa. Por sua vez, a tripsina cliva todos os outros precursores de protease secretados pelo pâncreas, resultando, assim, em uma mistura de enzimas que pode digerir quase completamente a maioria de proteínas da dieta. A tripsina é uma endopeptidase que cliva proteínas apenas nas ligações internas da cadeia peptídica, em vez de liberar aminoácidos individuais no final dessa cadeia. A tripsina é específica para a clivagem de aminoácidos básicos, e essa clivagem resulta em um grupo de peptídeos pequenos com um aminoácido básico em sua extremidade C-terminal. Apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, as outras duas endopeptidases pancreáticas, a quimotripsina e a elastase, clivam em sítios de aminoácidos neutros. Os peptídeos resultantes da atividade da endopeptidase são submetidos à ação das ectopeptidases pancreáticas. Essas enzimas clivam aminoácidos simples na parte final da cadeia peptídica, e aquelas presentes no suco pancreático são específicas para os aminoácidos neutros (carboxipeptidase A) ou básicos (carboxipeptidase B) localizados na extremidade C-terminal. Assim, os produtos que resultam da digestão total das proteínas da refeição pelas secreções gástrica e pancreática incluem aminoácidos neutros e básicos, bem como peptídeos pequenos que apresentam aminoácidos ácidos na sua extremidade C-terminal, e, assim, resistem às carboxipeptidases A ou B (Fig. 30.13).

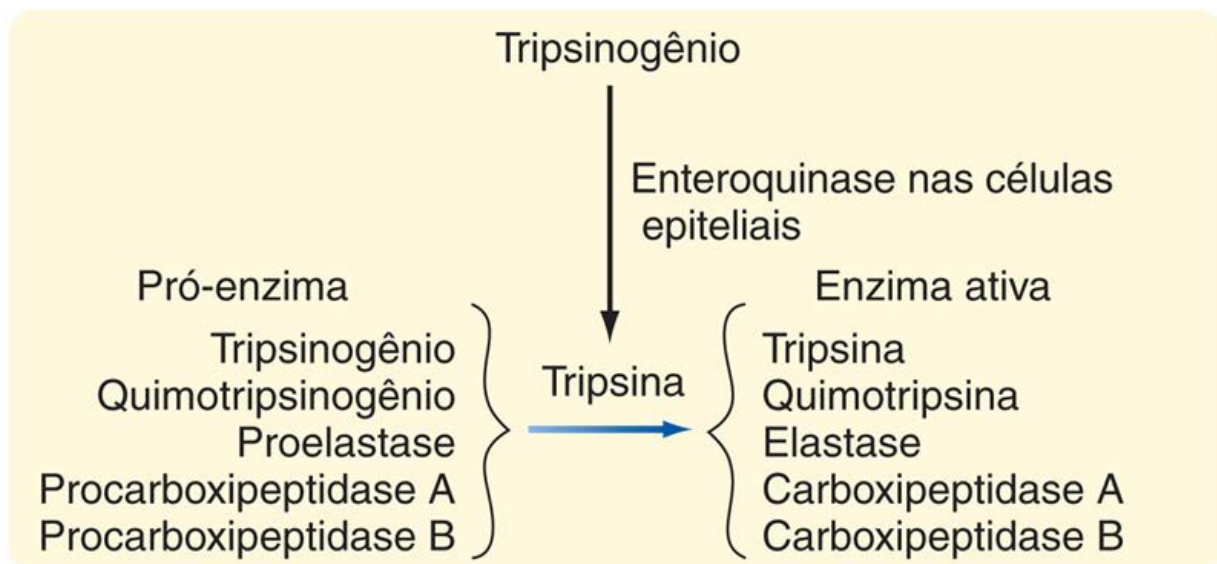


FIGURA 30.12 Conversão das pró-enzimas inativas do suco pancreático em enzimas ativas pela ação da tripsina. No suco pancreático, o tripsinogênio é convertido proteoliticamente em tripsina ativa pela enteroquinase expressa na superfície das células epiteliais do duodeno e do jejuno. A tripsina, então, ativa as outras pró-enzimas, conforme é mostrado.

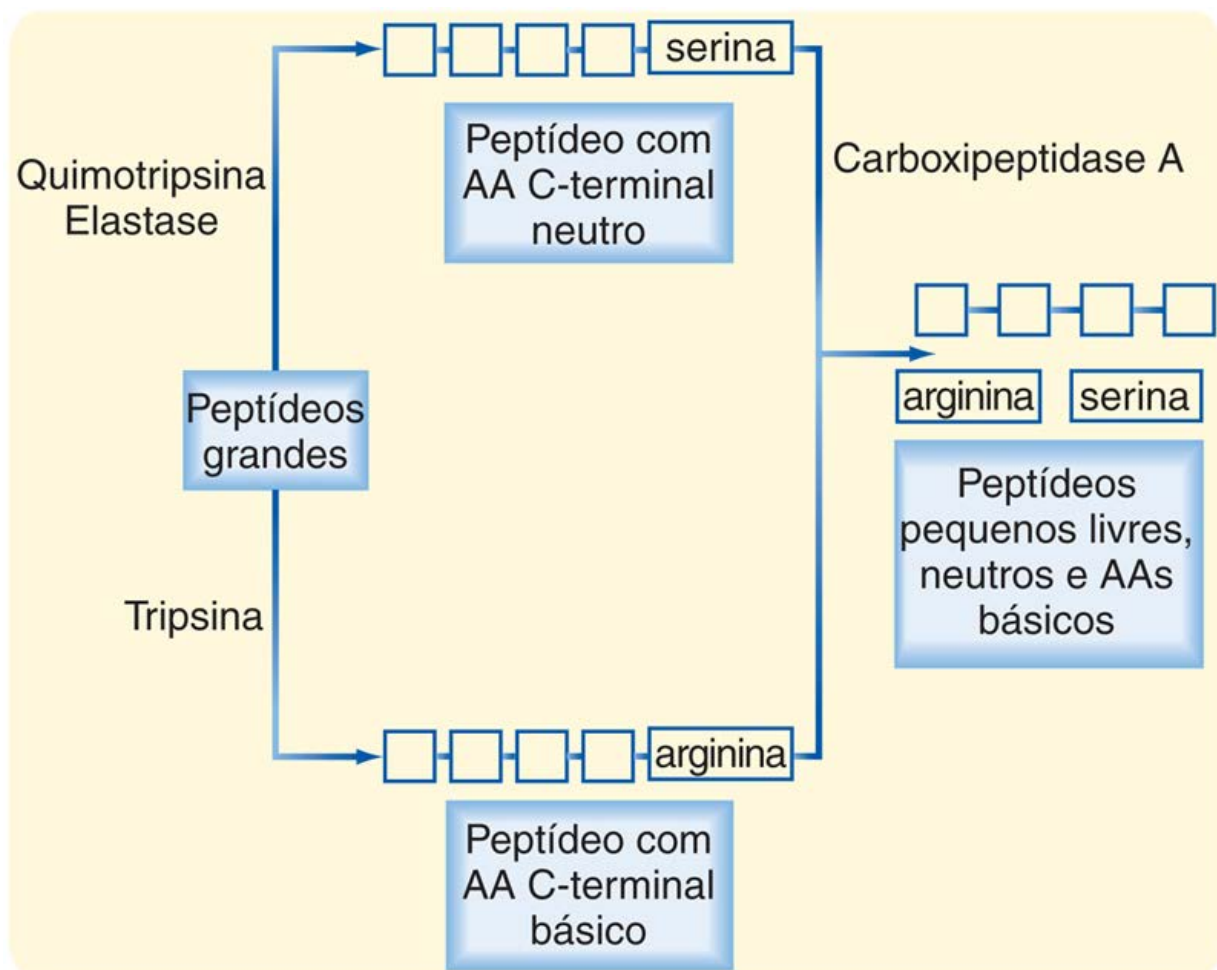


FIGURA 30.13 Digestão luminal de peptídeos resultantes da proteólise parcial no estômago. AA, aminoácido. (Redesenhado de Barrett KE. *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2006.)

A fase final da digestão proteica ocorre na borda em escova. Os enterócitos maduros expressam diversas peptidases nas suas bordas em escova, entre as quais as aminopeptidases e as carboxipeptidases, que geram produtos adequados para a absorção através da membrana apical (Fig. 30.11). Entretanto, deve ser observado que, mesmo com o complemento substancial das enzimas proteolíticas ativas, alguns peptídeos alimentares são parcial ou totalmente resistentes à hidrólise. Em particular, os peptídeos que contêm prolina ou glicina são digeridos de maneira muito lenta. Felizmente, o intestino pode absorver não só aminoácidos simples, mas também peptídeos pequenos. A maioria dos peptídeos que são absorvidos

pelos enterócitos na sua forma intacta fica sujeita ao estágio final da digestão no citosol dos enterócitos para liberar seus aminoácidos para uso na célula ou em qualquer outro lugar do corpo (Fig. 30.14). No entanto, alguns di e tripeptídeos também podem ser transportados para a corrente sanguínea na sua forma intacta.

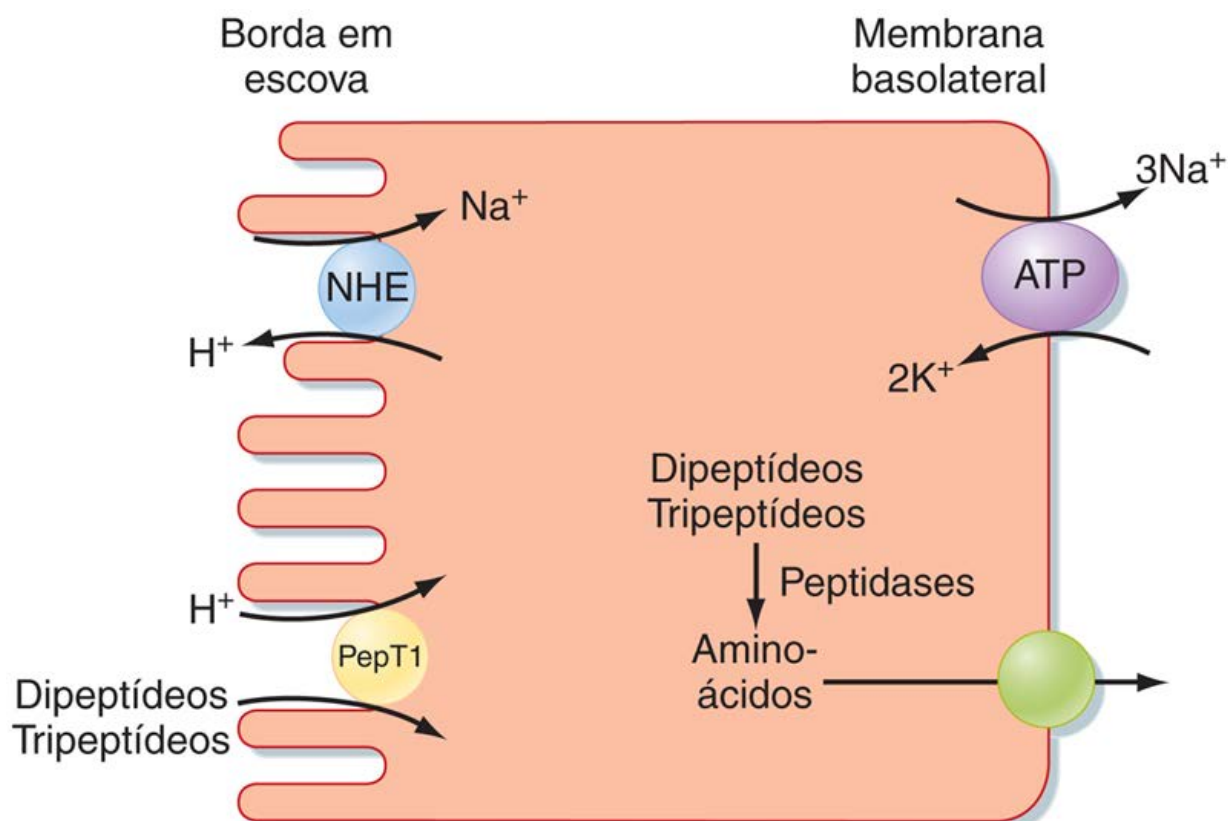


FIGURA 30.14 Uma ampla variedade de dipeptídeos e tripeptídeos é absorvida através da membrana de borda em escova pelo simporte acoplado a prótons conhecido como transportador de peptídeos do tipo 1 (PepT1). O gradiente de prótons é produzido pela ação dos trocadores de sódio/hidrogênio (NHEs) na membrana apical. Os peptídeos são amplamente digeridos no citosol para os seus aminoácidos constituintes para exportação para o corpo, mas uma pequena proporção pode ser exportada intacta.

Absorção de Peptídeos e Aminoácidos

O corpo é dotado também com uma série de transportadores de membrana plasmática capazes de promover a absorção de produtos hidrossolúveis oriundos da digestão de proteínas. Considerando o grande número de aminoácidos, existe um número relativamente amplo de transportadores específicos (Figs. 30.11 e 30.14). Os transportadores de aminoácidos são de interesse clínico, pois sua ausência em uma variedade de distúrbios genéticos resulta na diminuição da capacidade para transportar aminoácidos e ácidos importantes. No entanto, essas mutações muitas vezes são clinicamente silenciosas, ao menos do ponto de vista nutricional, já que os aminoácidos em questão podem ser assimilados por outros transportadores com especificidade sobreposta ou na forma de peptídeos. Esses aspectos não eliminam a possibilidade de patologia em outros sistemas orgânicos nos quais o transportador de interesse pode ser expresso normalmente (p. ex., cistinúria). Em geral, os transportadores de aminoácidos apresentam uma especificidade relativamente ampla, e normalmente transportam um subgrupo de aminoácidos (p. ex., neutros, aniônicos ou catiônicos), mas com alguma sobreposição na sua afinidade a aminoácidos específicos. Além disso, alguns (mas não todos) transportadores de aminoácidos são simportes que conduzem seus substratos de aminoácidos juntamente com a absorção obrigatória de Na^+ .

O intestino delgado é notável também por sua capacidade de absorver peptídeos pequenos (Fig. 30.14). O transportador primário responsável por essa absorção é denominado transportador de peptídios do tipo 1 (PepT1), sendo um simporte que transporta peptídeos juntamente com prótons. Os aminoácidos liberados a partir desses peptídeos e que não são exigidos pelos enterócitos são exportados através da membrana basolateral e entram nos capilares sanguíneos para serem transportados para o fígado por meio da veia porta. O PepT1 também é de interesse clínico, pois esse transportador pode mediar a absorção dos medicamentos denominados fármacos peptidomiméticos, que incluem diversos antibióticos bem como agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer. Os mecanismos pelos quais os aminoácidos e os fármacos peptidomiméticos saem do enterócito não estão totalmente elucidados, mas é provável que envolvam outras proteínas de transporte.



Ao nível celular

A redundância nos mecanismos de absorção para os produtos da digestão proteica enfatiza a importância desse processo, e significa também que as deficiências na assimilação de aminoácidos específicos através do intestino são relativamente raras. No entanto, sob certas circunstâncias, as mutações nas proteínas responsáveis pelo transporte de aminoácidos específicos podem causar uma patologia em outros órgãos. Um exemplo é a doença da cistinúria, que é uma doença molecularmente heterogênea envolvendo mutações em diversos transportadores de aminoácidos capazes de transportar cisteína. Como a cisteína também pode ser assimilada através do intestino na forma de peptídeos, não ocorrem deficiências nutricionais, apesar da ausência dos mecanismos de absorção intestinal para esse aminoácido específico. Em contrapartida, a cisteína não é reabsorvida de forma satisfatória da urina dos pacientes que sofrem de cistinúria, e podem ser formados cálculos renais, pois esse aminoácido é relativamente insolúvel. A fisiopatologia pode surgir também de forma secundária às mutações no SLC6A19, um transportador de aminoácidos neutros independente de Na^+ , e resultar em uma condição conhecida como doença de Hartnup, um erro inato de metabolismo relativamente raro que causa a perda de aminoácidos neutros na urina, causando problemas psiquiátricos, deficiência intelectual, baixa estatura, dores de cabeça e caminhada instável, e não apenas deficiências nutricionais propriamente ditas.

Assimilação de Lipídeos

Os lipídeos, definidos como substâncias que são mais solúveis em solventes orgânicos do que em água, são a terceira classe principal de macronutrientes que integram a dieta humana. Os lipídeos fornecem significativamente mais calorias por grama do que as proteínas ou os carboidratos, e portanto têm maior importância nutricional; os lipídeos apresentam também a tendência de contribuir para a obesidade se consumidos em quantidades excessivas. Os lipídeos dissolvem também compostos voláteis que contribuem para o sabor e o aroma dos alimentos.

A forma predominante de lipídeos na dieta humana são os triglicerídeos, encontrados em óleos e outras gorduras. A maioria desses triglicerídeos apresenta ácidos graxos de cadeia longa (cadeias de carbono maiores do que 12 carbonos) esterificados no arcabouço de glicerol. Lipídeos adicionais são fornecidos na forma de fosfolipídeos e colesterol, originados principalmente das membranas celulares. É importante também considerar que o intestino recebe diariamente não apenas os lipídeos alimentares, mas também lipídeos que se originam do fígado das secreções biliares, conforme descrito com mais detalhes no [Capítulo 32](#). Na realidade, o colesterol fornecido pela bile excede aquele que é fornecido pela dieta diária e, de um modo geral, mesmo em indivíduos que apresentam predileção por ovos. Finalmente, apesar de presentes em quantidades muito pequenas (traços), as vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) são nutrientes essenciais que devem ser fornecidos pela dieta para evitar doenças. Essas substâncias são quase totalmente insolúveis em água, e portanto exigem um manuseio especial para promover a absorção das mesmas pelo corpo.

Emulsificação e Solubilização de Lipídeos

Quando uma refeição gordurosa é ingerida, os lipídeos tornam-se liquefeitos à temperatura corporal e flutuam na superfície do conteúdo gástrico. Esse processo deve limitar a área de interação entre as fases aquosa e lipídica do conteúdo gástrico, e desse modo restringir o acesso de enzimas capazes de degradar os lipídeos em formas que possam ser absorvidas. Essa condição ocorre porque as enzimas lipolíticas, como as proteínas, residem na fase aquosa. Portanto, um estágio inicial na assimilação de lipídeos é a sua emulsificação. A ação de mistura do estômago agita os lipídeos alimentares em uma suspensão de gotas finas que aumenta amplamente a área de superfície da fase lipídica. A absorção dos lipídeos é facilitada também pela formação de uma solução micelar com o auxílio dos ácidos biliares supridos pelas secreções biliares. Os detalhes desse processo serão discutidos adiante.

Digestão de Lipídeos

A digestão dos lipídeos começa no estômago. A lipase gástrica é liberada em grandes quantidades pelas células principais gástricas; ela se adsorve à superfície das gotículas de gordura dispersas no conteúdo gástrico e hidrolisa os componentes triglicerídeos em diglicerídeos e ácidos graxos livres. Entretanto, pode ocorrer pouca assimilação lipídica no estômago por causa do pH ácido do lúmen, que resulta em protonação dos ácidos graxos livres liberados pela lipase gástrica. A lipólise também é incompleta no estômago porque a lipase gástrica, apesar da sua atividade catalítica ideal em pH ácido, não é capaz de hidrolisar a segunda posição do éster triglicerídeo, o que significa que a molécula não pode ser totalmente degradada em componentes que podem ser absorvidos pelo corpo. Também existe pouca ou nenhuma degradação dos ésteres de colesterol ou dos ésteres de vitaminas lipossolúveis. Na verdade, a lipólise gástrica é dispensável em indivíduos saudáveis por causa do acentuado excesso de enzimas pancreáticas.

Nos indivíduos saudáveis, a maior parte da lipólise ocorre no intestino delgado. O suco pancreático contém três importantes enzimas lipolíticas que têm suas atividades otimizadas em pH neutro. A primeira delas é a lipase pancreática. Essa enzima difere da enzima gástrica no que se refere à sua capacidade de hidrolisar as posições 1 e 2 dos triglicerídeos para produzir uma grande quantidade de ácidos graxos livres e monoglicerídeos. Em pH neutro, as cabeças dos grupos de

ácidos graxos livres têm carga, e por isso essas moléculas migram para a superfície das gotículas de óleo. A lipase exibe também um paradoxo aparente pelo fato de que ela é inibida pelos ácidos biliares, que formam também parte do conteúdo do intestino delgado. Os ácidos biliares se adsorvem à superfície das gotículas de óleo e causam a dissociação da lipase, no entanto a atividade da lipase é mantida por um cofator importante, a colipase, que também é fornecida pelo suco pancreático. A colipase é uma molécula-ponte que se liga aos ácidos biliares e à lipase; ela ancora a lipase às gotículas de óleo, mesmo na presença de ácidos biliares.

O suco pancreático contém também duas outras enzimas que são importantes na digestão da gordura. A primeira dessas enzimas é a fosfolipase A_2 , que hidrolisa os fosfolípidos, como aqueles presentes nas membranas celulares. Previsivelmente, essa enzima pode ser bastante tóxica na ausência de substratos alimentares, e portanto é secretada como uma pró-forma inativa que é ativada apenas quando alcança o intestino delgado. Além disso, o suco pancreático contém a enzima denominada colesterol esterase, que é relativamente não específica e que pode degradar os ésteres de colesterol, como seu nome indica, mas também os ésteres de vitaminas lipossolúveis, e até mesmo os triglicerídeos. Curiosamente, essa enzima requer ácidos biliares para a sua atividade (diferentemente da lipase, discutida anteriormente), e está relacionada à enzima produzida no leite materno que desempenha uma função importante na lipólise em recém-nascidos.

À medida que ocorre a lipólise, seus produtos são removidos das micelas lipídicas primeiramente para a fase lamelar (membranosa) e posteriormente para as micelas mistas compostas de produtos lipolíticos e ácidos biliares. Os ácidos biliares anfipáticos (apresentam as faces hidrofóbicas e hidrofílicas) servem para proteger as regiões hidrofóbicas dos produtos lipolíticos da água enquanto apresentam suas próprias faces hidrofílicas em ambiente aquoso (Fig. 30.15). Na verdade, as micelas ficam em solução, e desse modo aumentam acentuadamente a solubilidade lipídica no conteúdo intestinal. Esse processo aumenta a intensidade em que as moléculas, como os ácidos graxos, se difundem pela superfície epitelial absorptiva. Mesmo assim, dado que a área de superfície do intestino delgado é muito grande e é significativa a solubilidade molecular dos produtos da hidrólise dos triglicerídeos, as micelas não são essenciais para a absorção dos triglicerídeos. Portanto, os pacientes que apresentam uma produção insuficiente de ácidos biliares (causada, por exemplo, por um cálculo biliar que obstrua a produção de bile) normalmente não apresentam má absorção de gordura. Por outro lado, o colesterol e as vitaminas lipossolúveis são quase totalmente insolúveis em água, e, conseqüentemente, necessitam de micelas para serem absorvidos mesmo após terem sido digeridos. Assim, se a concentração de ácido biliar luminal cair abaixo da concentração micelar crítica, os pacientes podem se tornar deficientes em vitaminas lipossolúveis.

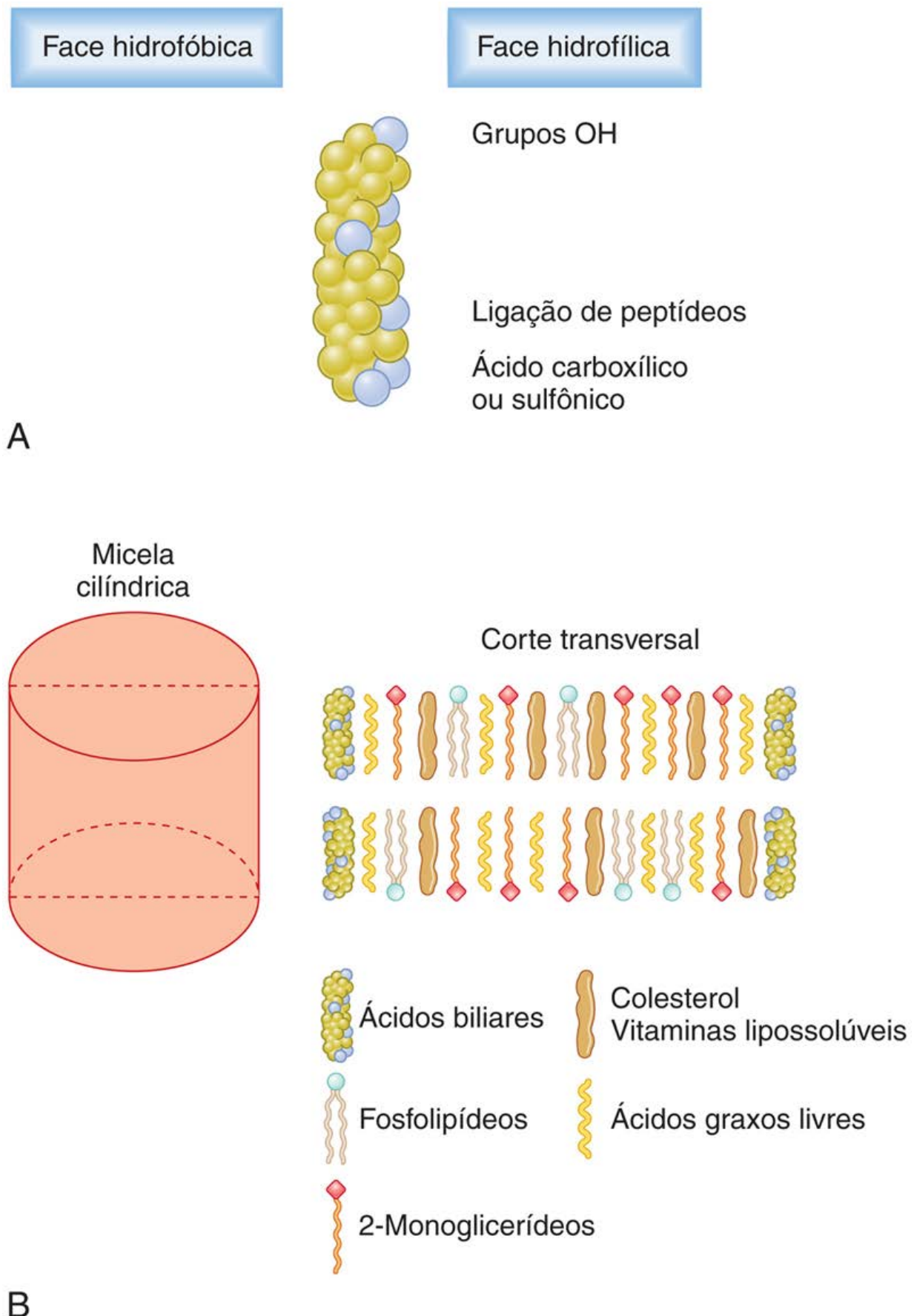


FIGURA 30.15 Representação esquemática dos ácidos biliares (A) e micelas mistas (B). Os ácidos biliares em solução são anfipáticos. As micelas mistas são conjuntos cilíndricos de ácidos biliares com outros lipídeos da dieta

Absorção de Lipídios e Sua Subsequente Utilização

Considera-se que os produtos da digestão de gordura são capazes de cruzar facilmente as membranas celulares devido à sua lipofilicidade. No entanto, evidências recentes sugerem que sua absorção pode ser alternativa ou adicionalmente

regulada por meio da atividade de transportadores de membrana específicos. Uma proteína ligante de ácidos graxos na membrana das microvilosidades (MVM-FABP) é responsável pela absorção de ácidos graxos de cadeia longa através da borda em escova. Do mesmo modo, o Niemann-Pick C1 do tipo 1 (NPC1L1) foi, recentemente, identificado como uma via de absorção do colesterol nos enterócitos, e pode ser um alvo terapêutico nos pacientes que apresentam um aumento patológico nos níveis de colesterol circulante (hipercolesterolemia). Entretanto, a absorção global de colesterol é relativamente ineficaz porque essa molécula, junto com o esteroide dos vegetais, também pode sair ativamente dos enterócitos e retornar para o citosol por intermédio do complexo heterodimérico de dois transportadores “ABC” (cassete ligante de ATP) denominados ABC G5 e G8. Finalmente, o arcabouço de glicerol dos triglicerídeos pode ser transportado para as células epiteliais intestinais por diversas aquagliceroporinas diferentes.



Na clínica

Um tratamento relativamente novo para a hipercolesterolemia tem como alvo a absorção de colesterol derivado da dieta ou da bile, através do epitélio do intestino delgado. A ezetimiba é um fármaco que bloqueia especificamente a captação de colesterol pela inibição da atividade da proteína NPC1L1 evidenciada na membrana apical dos enterócitos. Em conjunto com outros fármacos destinados a combater a aterosclerose, esse processo pode ser um adjuvante útil, considerando que pode interromper a circulação entero-hepática, bem como impedir a absorção de colesterol proveniente da dieta. Estudos clínicos sugerem que a ezetimiba pode melhorar sinergicamente a eficácia de outras estratégias destinadas a reduzir os níveis circulantes do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, nos indivíduos em risco para doenças cardiovasculares, como o uso de fármacos contendo estatinas.

Os lipídeos também se diferem dos carboidratos e proteínas em relação ao seu destino após a absorção no enterócito. Diferentemente dos monossacarídeos e aminoácidos, que deixam os enterócitos na forma molecular e entram na circulação porta, os produtos da lipólise são reesterificados nos enterócitos para formar triglicerídeos, fosfolipídeos e ésteres de colesterol. Esses eventos metabólicos ocorrem no retículo endoplasmático liso. Ao mesmo tempo, os enterócitos sintetizam uma série de proteínas conhecidas como apolipoproteínas no retículo endoplasmático rugoso. Essas proteínas são combinadas com os lipídeos ressintetizados para formar uma estrutura conhecida como quilomícron, que consiste em um núcleo lipídico (predominantemente triglicerídeo com muito menos colesterol, fosfolipídeos e ésteres de vitaminas lipossolúveis) recoberto por apolipoproteínas. Os quilomícrons são exportados dos enterócitos pelo processo de exocitose. Entretanto, ao chegar na lâmina própria, eles são muito grandes (cerca de 750 a 5.000 Å de diâmetro) para permear pelos espaços intercelulares dos capilares da mucosa. Em vez disso, eles são absorvidos pelos vasos linfáticos da lâmina própria e, assim, não passam pela circulação porta e, pelo menos na primeira passagem, pelo fígado. Eventualmente, os quilomícrons na linfa entram na corrente sanguínea através do ducto torácico, e então servem como veículo para transportar lipídeos pelo corpo para uso pelas células em outros órgãos. A única exceção para esse transporte mediado pelos quilomícrons são os ácidos graxos de cadeia média. Esses ácidos são relativamente solúveis em água, e podem permear as junções fechadas dos enterócitos de forma considerável, o que significa que se desviam dos eventos de processamento intracelular descritos anteriormente e não estão integrados nos quilomícrons. Dessa forma, esses ácidos entram na circulação porta e se apresentam disponíveis mais facilmente em outros tecidos. Uma dieta rica em triglicerídeos de cadeia média pode propiciar um benefício especial aos pacientes com níveis inadequados de ácidos biliares.

Secreção e Absorção de Água e Eletrólitos

A descrição precedente da digestão enfatizou que os processos de secreção e absorção de água e eletrólitos ocorrem no intestino delgado em um ambiente aquoso. A fluidez do conteúdo intestinal, especialmente no intestino delgado, é importante para permitir que a refeição seja propelida ao longo da extensão do intestino e possibilitar que os nutrientes digeridos difundam-se para seus sítios de absorção. Parte desse fluido é derivado da ingestão oral, mas na maioria dos adultos isso consiste em apenas 1 a 2 L/dia derivados do alimento e dos líquidos ingeridos (Fig. 30.16). O fluido adicional é suprido pelo estômago e pelo intestino delgado, bem como pelos órgãos que drenam para o trato GI. No total, essas secreções adicionam outros 8 L, o que significa que o intestino recebe aproximadamente 9 a 10 L de fluido por dia. Entretanto, em indivíduos saudáveis, somente cerca de 2 L desse total são passados para o cólon para reabsorção, e, eventualmente, apenas 100 a 200 mL são eliminados na evacuação. Desse modo, o intestino absorve a água de forma global. Durante o período pós-prandial, essa absorção é promovida no intestino delgado, predominantemente por meio dos efeitos osmóticos da absorção de nutrientes. Um gradiente osmótico é estabelecido através do epitélio intestinal que, simultaneamente, direciona o movimento da água através das junções fechadas. O mecanismo da absorção de Na^+ e água direcionada pelos nutrientes no intestino delgado está esquematizado na Figura 30.17. Além disso, no período entre as refeições, quando os nutrientes estão ausentes, a absorção de fluidos ainda pode ocorrer pela absorção conjunta de Na^+ e

Cl^- mediada pela interação acoplada dos antiportes Na^+/H^+ (NHE-3) e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (Fig. 30.17).

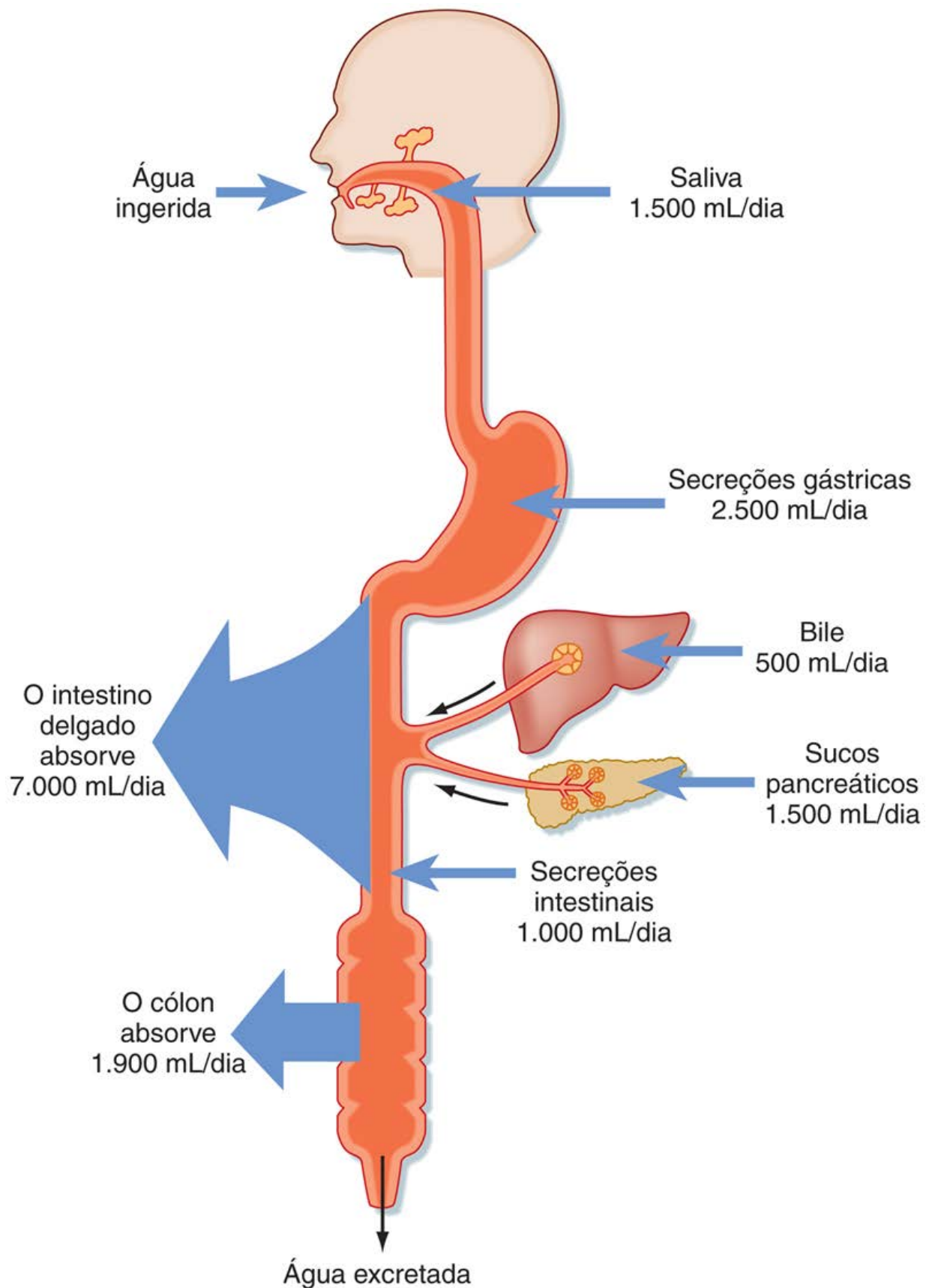


FIGURA 30.16 Proporção global de fluidos no trato GI humano. Aproximadamente 1 a 2 L de água são ingeridos, e 8 L de diversas secreções entram no trato GI. Desse total, a maior parte é absorvida no intestino delgado. Cerca de 2 L passam para o cólon, a maior parte sendo absorvida em indivíduos saudáveis. (Retirado de Vander AJ et al. Human Physiology. 6ª ed. New York: McGraw-Hill; 1994.)

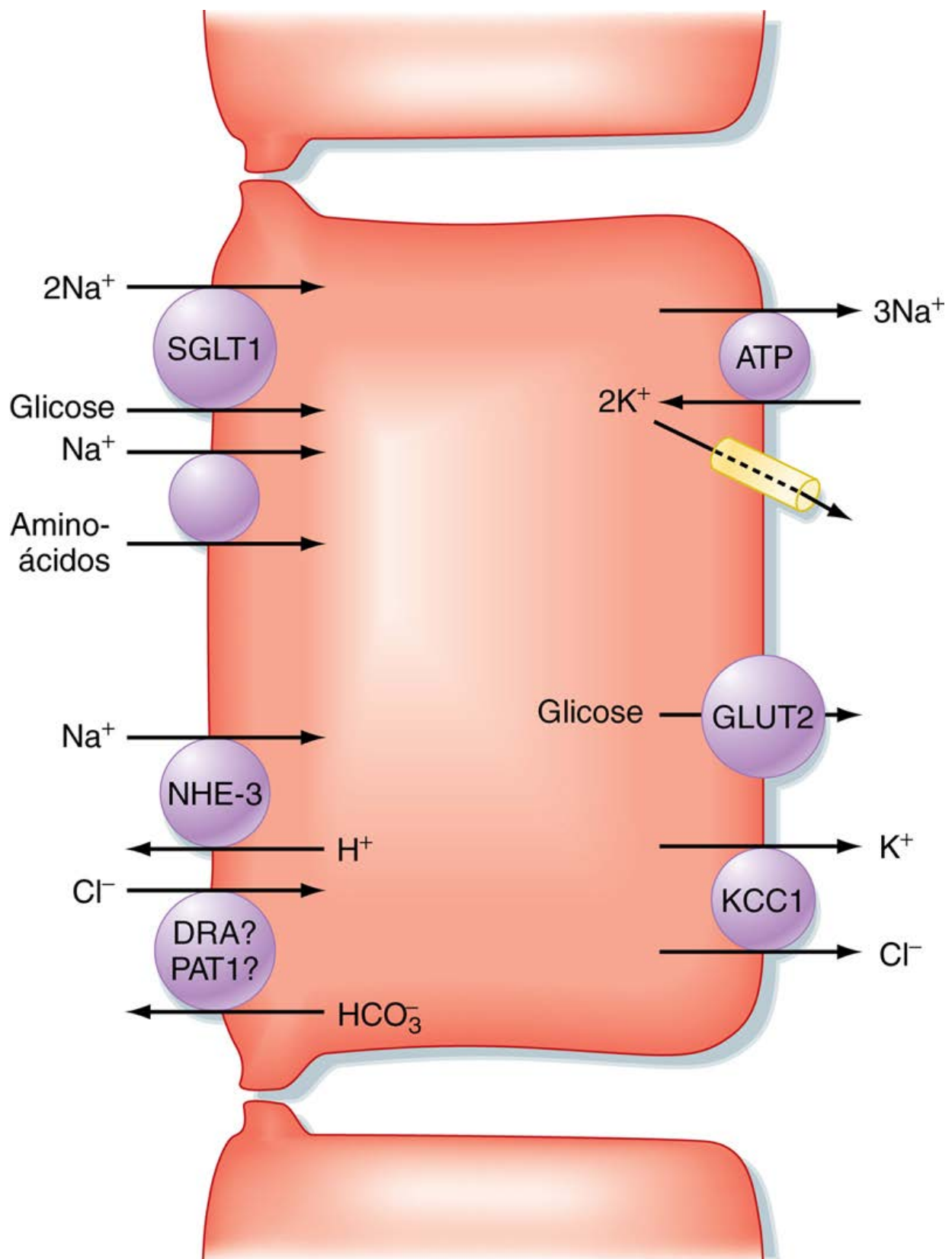


FIGURA 30.17 Mecanismos de absorção de NaCl no intestino delgado. DRA, regulado para menor em adenoma; GLUT2, transportador de glicose do tipo 2; KCC1, cotransportador de potássio/cloreto do tipo 1; NHE-3, trocador de sódio/hidrogênio do tipo 3; PAT1, transportador putativo de ânions do tipo 1; SGLT1, transportador de sódio/glicose do tipo 1.

Mesmo que o transporte efetivo de água e eletrólitos no intestino delgado seja predominantemente absorptivo, isso não implica que o tecido não participe da secreção de eletrólitos. A secreção é regulada em resposta aos sinais derivados do conteúdo luminal, e em resposta à deformação da mucosa e à distensão intestinal. Os secretagogos fundamentais são a acetilcolina, o VIP, as prostaglandinas e a serotonina. A secreção garante que o conteúdo intestinal apresente-se adequadamente fluido enquanto a digestão e a absorção estão ocorrendo, e a secreção é importante para lubrificar a passagem de partículas de alimento ao longo da extensão do intestino. Por exemplo, algumas evidências clínicas sugerem que a constipação e a obstrução intestinais, a última sendo observada na fibrose cística, podem ocorrer quando a secreção é anormalmente baixa. A maior parte do fluxo secretório intestinal de fluido no lúmen é impulsionada pela secreção ativa de

íons de cloreto por meio do mecanismo esquematizado na [Figura 30.18](#). Na fibrose cística, a perda dos canais de Cl^- do CFTR pode ser compensada pelos canais acessórios de cloreto, como o canal da TMEM16A (proteína transmembrana 16A), que é ativado pelas elevações no cálcio citoplasmático. Alguns segmentos do intestino podem se envolver em outros mecanismos secretórios, como a secreção de íons de bicarbonato por meio dos mecanismos mostrados na [Figura 30.19](#). A secreção de bicarbonato protege o epitélio dos danos causados por ácido e pela pepsina, o que ocorre particularmente na maioria das porções proximais do duodeno imediatamente posterior ao piloro.

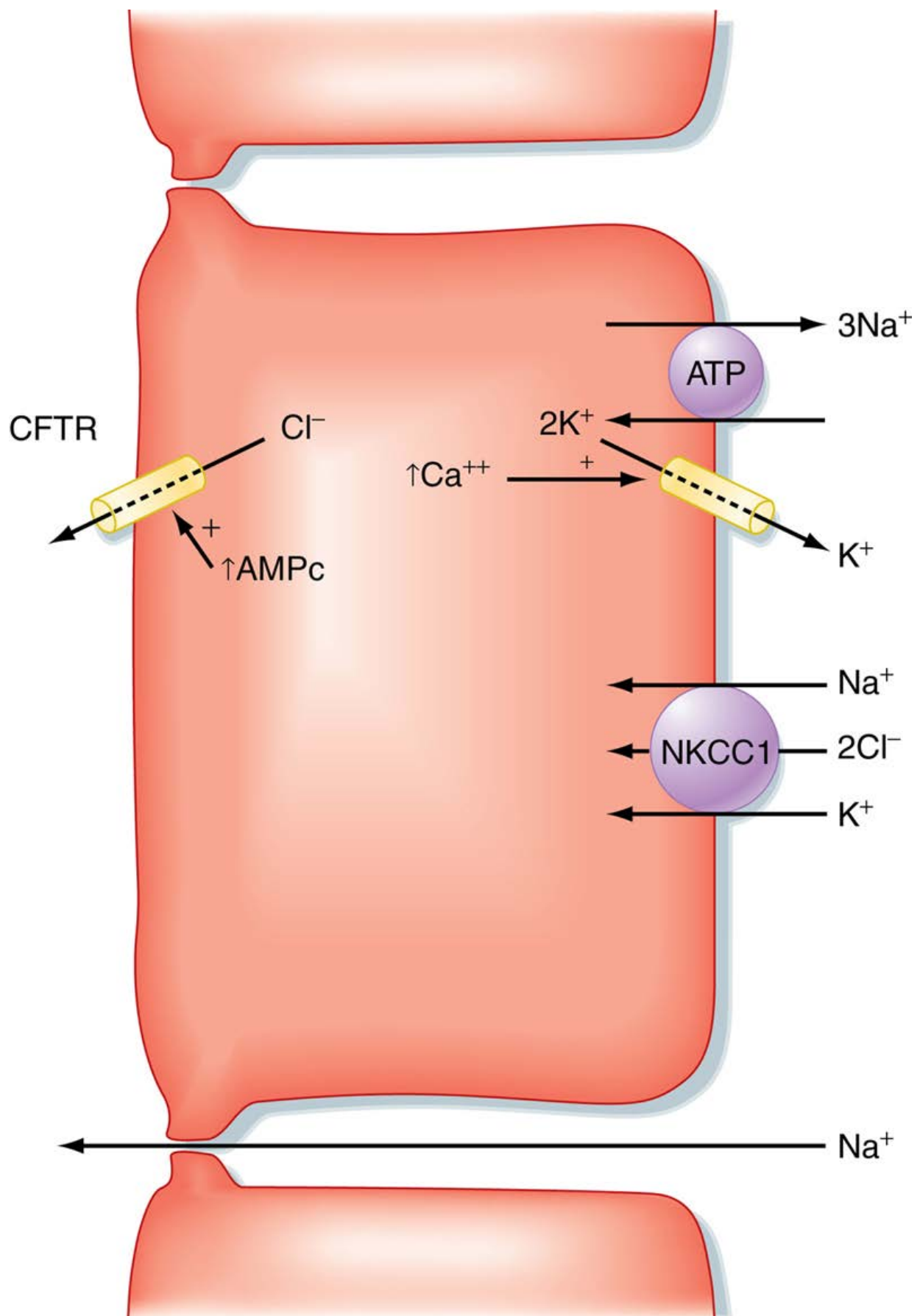


FIGURA 30.18 Mecanismo da secreção de Cl^- nos intestinos grosso e delgado. CFTR, regulador da condutância transmembrana na fibrose cística; NKCC1, cotransportador de 1 cloreto e 2 sódio/potássio. Observe que canais adicionais de cloreto (não mostrados), como aqueles regulados pela concentração de cálcio intracelular, podem existir também na membrana apical e contribuir para o transporte global.

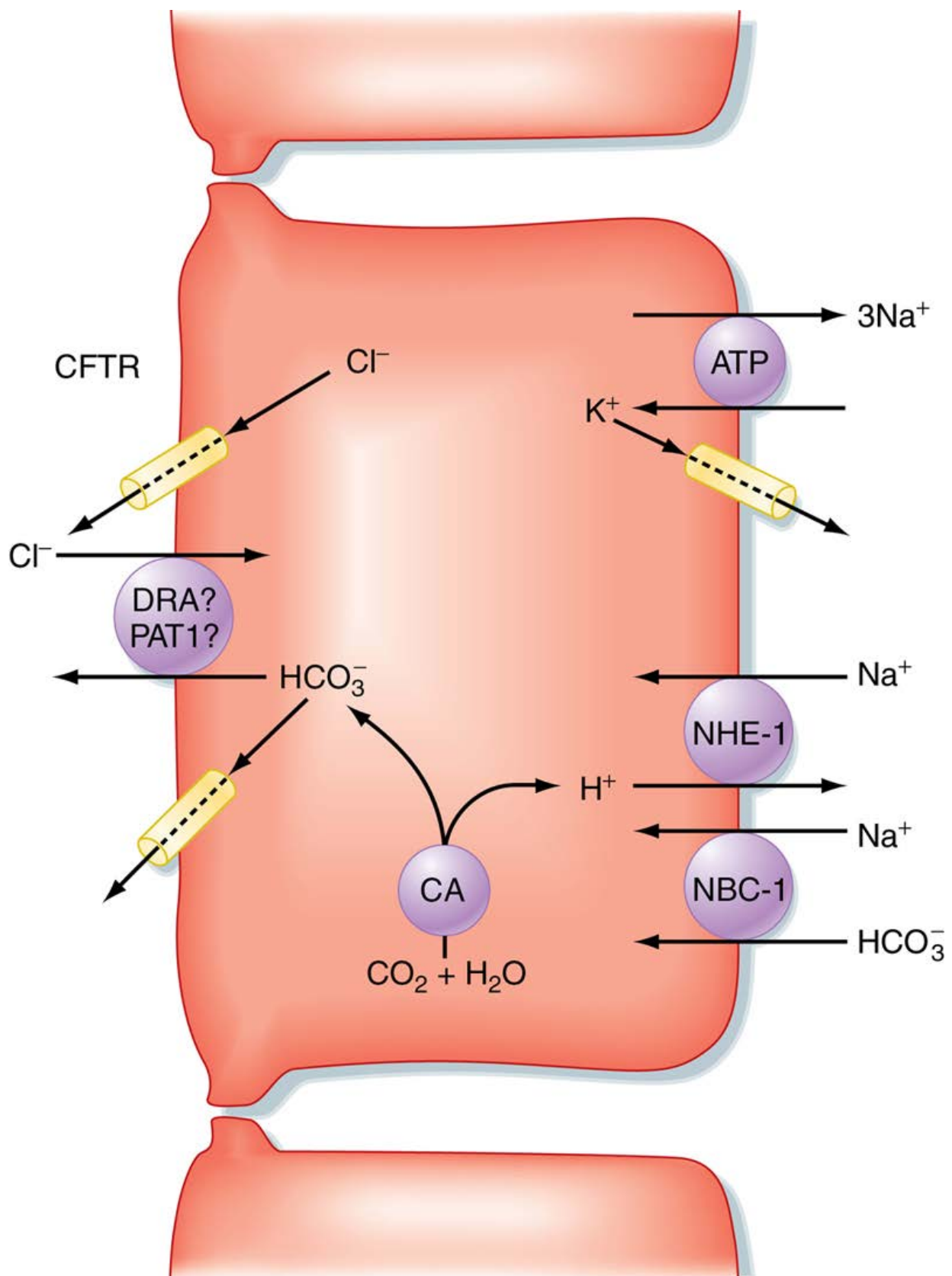


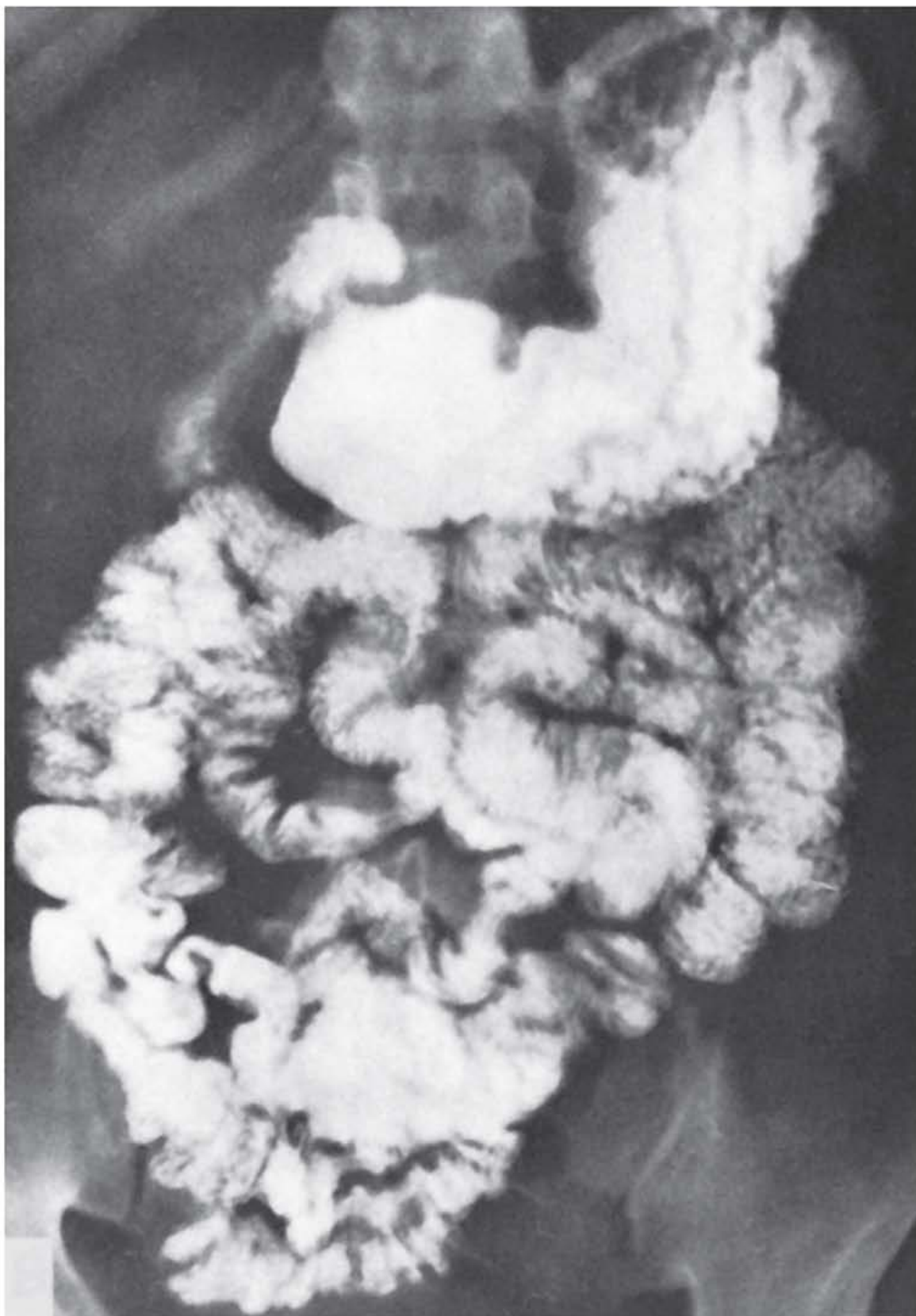
FIGURA 30.19 Mecanismos da secreção de bicarbonato no duodeno. CA, anidrase carbônica; CFTR, regulador da condutância transmembrana na fibrose cística; DRA, regulado para menor em adenoma; NBC-1, cotransportador de sódio/bicarbonato do tipo 1; NHE-1, trocador de sódio/hidrogênio do tipo 1; PAT1, transportador putativo de ânions do tipo 1.

Absorção de Minerais e Vitaminas Hidrossolúveis

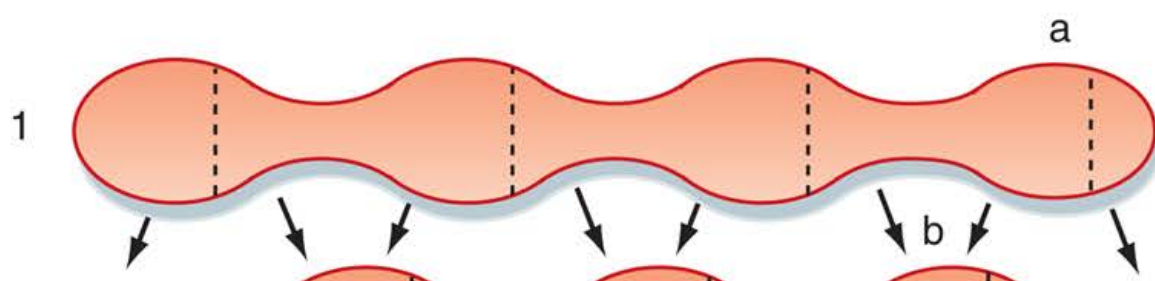
O intestino delgado é também um local importante para a absorção de vitaminas hidrossolúveis (p. ex., vitamina C e cobalamina) e minerais como cálcio, magnésio e ferro. Em geral, essas substâncias são absorvidas do conteúdo luminal por meio da ação de transportadores específicos. Essa absorção também é controlada por mecanismos de retroalimentação que detectam a concentração do substrato importante na circulação e ajustam adequadamente a expressão dos transportadores e das moléculas acessórias.

Padrões Motores do Intestino Delgado

As camadas de musculatura lisa no intestino delgado produzem padrões de motilidade que misturam o quimo com várias secreções digestivas e impulsionam o fluido ao longo da extensão do intestino de modo que os nutrientes (juntamente com água e eletrólitos) possam ser absorvidos. Os padrões motores do intestino delgado durante o período pós-prandial são, predominantemente, direcionados para a mistura, e consistem amplamente em segmentação e contrações retropulsivas que retardam a refeição enquanto a digestão está ocorrendo. Apresentado na [Figura 30.20](#), a segmentação é um padrão estereotípico de contrações rítmicas que provavelmente reflete a atividade programada do sistema nervoso entérico sobreposta ao ritmo elétrico básico. Os mediadores hormonais desse padrão pós-alimentar de motilidade ainda não estão definidos, embora se saiba que a CCK dá a sua contribuição. A CCK desempenha também funções importantes na desaceleração do esvaziamento gástrico quando a refeição está no intestino delgado, conforme descrito no início deste capítulo. Esse processo faz sentido como um mecanismo para ajustar o fornecimento de nutrientes em conformidade com a capacidade disponível para digerir e absorver os componentes da refeição.



A



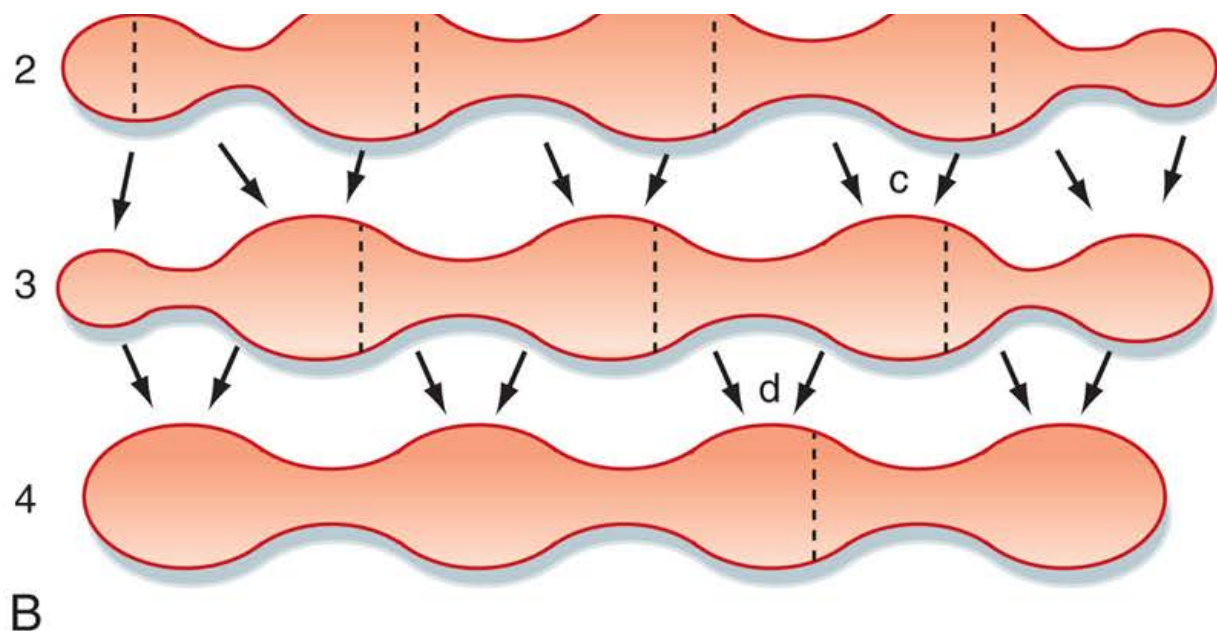


FIGURA 30.20 A, Imagem radiográfica mostrando o estômago e o intestino delgado preenchidos com meio de contraste de bário em um indivíduo normal. Observe a segmentação do intestino. B, Sequência de contrações segmentares no intestino delgado. As linhas 1 a 4 representam os pontos temporais sequenciais. As linhas pontilhadas indicam onde as próximas contrações ocorrerão; as setas indicam a direção do movimento do conteúdo intestinal. (A, Retirado de Gardener EM et al. *Anatomy: A Regional Study of Human Structure*, 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1975; B, Redesenhado de Cannon WB. *Am J Physiol* 1902;6:251.)

Após a refeição ter sido digerida e absorvida, é desejável eliminar quaisquer resíduos não digeridos do lúmen para preparar o intestino para a próxima refeição. Essa depuração é efetuada pela peristalse ([Fig. 30.21](#)), uma sequência coordenada de contração, que ocorre acima do conteúdo intestinal, e de relaxamento, que ocorre abaixo, permitindo que esse conteúdo seja transportado por distâncias consideráveis. A peristalse reflete a ação da acetilcolina e da substância P liberadas próximas ao local de distensão intestinal, o que serve para contrair o músculo circular, bem como dos efeitos inibitórios do VIP e do óxido nítrico no lado caudal. Como a segmentação, a peristalse inicia-se quando potenciais de ação gerados pela inervação intrínseca são sobrepostos aos locais de despolarização celular determinados pelo ritmo elétrico básico. Os padrões motores peristálticos que ocorrem durante o jejum são organizados como uma sequência de fases conhecidas como complexo motor migratório ([Fig. 30.22](#)). A fase I do complexo motor migratório (CMM) é caracterizada por relativa quiescência, enquanto as pequenas contrações desorganizadas ocorrem durante a fase II. Durante a fase III, que apresenta uma duração de cerca de 10 minutos, as grandes contrações que se propagam ao longo da extensão do intestino são estimuladas pelo hormônio motilina, e removem qualquer conteúdo gástrico ou intestinal remanescente para o cólon. O piloro e a válvula ileocecal abrem-se completamente durante essa fase, e mesmo os pedaços grandes e não digeridos podem, eventualmente, ser eliminados do corpo. A motilidade do intestino volta então para a fase I do CMM, com o ciclo completo durando cerca de 90 minutos nos adultos, a não ser que seja ingerida uma refeição, e nesse caso o CMM é interrompido. Após a refeição, os níveis de motilina apresentam uma redução, e o CMM não pode ser reiniciado até que esses níveis aumentem novamente.

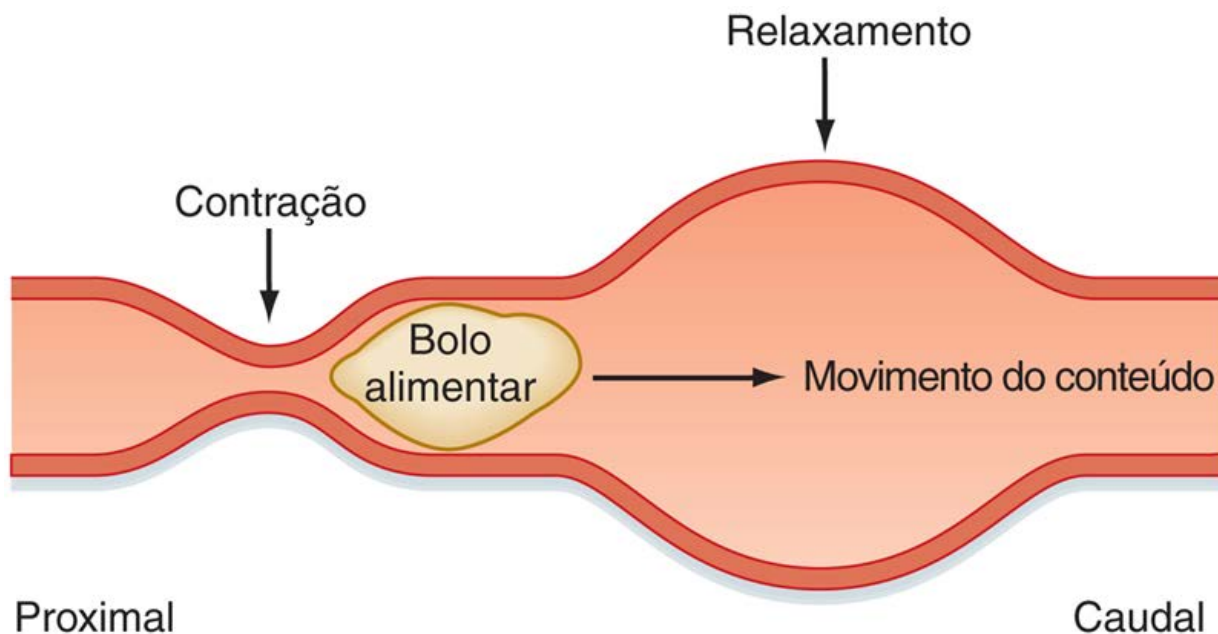


FIGURA 30.21 A motilidade peristáltica no intestino impulsiona (propele) o conteúdo intestinal ao longo do intestino delgado.

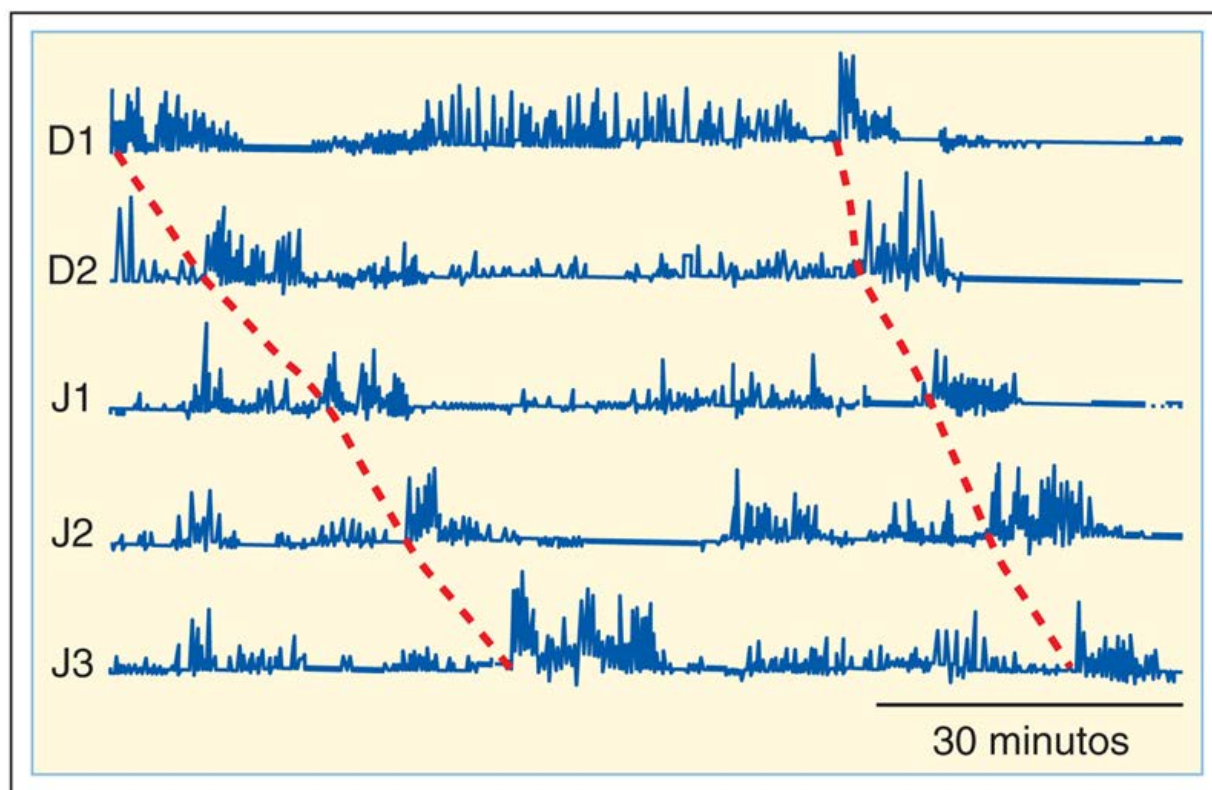


FIGURA 30.22 Complexo motor migratório no duodeno e no jejuno registrados a partir de manometria em um ser humano. D1, D2, J1, J2 e J3 indicam pontos de registro sequenciais ao longo da extensão do duodeno e do jejuno. As contrações intensas propagam-se aboralmente (em direção oposta à boca). (Redesenhado de Soffer EE et al. Am J Gastroenterol 1998;93:1318.)

Pontos-Chave

1. Ao sair do estômago, a refeição entra no intestino delgado, que consiste (sequencialmente) em duodeno, jejuno e íleo. A principal função do intestino delgado é digerir e absorver os nutrientes contidos na refeição.
2. A presença do quimo no duodeno retarda um adicional esvaziamento gástrico, ajustando, assim, o fornecimento de nutrientes à capacidade do intestino delgado para digerir e absorver essas substâncias.
3. A digestão e a absorção no intestino delgado são auxiliadas por dois sucos digestivos derivados do pâncreas (suco pancreático) e do fígado (bile). Essas secreções são desencadeadas por hormônios e sinais neurais ativados pela presença do alimento no intestino delgado.

4. As secreções pancreáticas são produzidas nos ácinos e contêm proteínas capazes de digerir a refeição ou atuar como importantes cofatores. A secreção é diluída e alcalinizada enquanto passa através dos ductos pancreáticos.
5. A bile é produzida pelo fígado e armazenada na vesícula biliar até ser necessária no período pós-prandial. Os ácidos biliares, componentes importantes da bile, são detergentes biológicos que solubilizam os produtos da digestão de lipídeos.
6. Os carboidratos e as proteínas, macromoléculas hidrossolúveis, são digeridas e absorvidas por mecanismos amplamente análogos. Os lipídeos, o terceiro macronutriente, requerem mecanismos especiais para transferir os produtos da lipólise até a superfície epitelial, onde podem ser absorvidos. O intestino delgado absorve também as vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, bem como minerais como o cálcio, magnésio e ferro.
7. O intestino delgado transfere diariamente grandes volumes de fluido para dentro e para fora do lúmen para facilitar a digestão e absorção de nutrientes, impulsionados pelo transporte ativo de íons e outros eletrólitos.
8. Os padrões motores do intestino delgado variam dependendo de a refeição ter sido ou não ingerida. Imediatamente após uma refeição, a motilidade é direcionada para reter essa refeição no intestino delgado, misturá-la com os sucos digestivos, e prover o tempo suficiente para a absorção dos nutrientes. Durante o jejum, um complexo de “limpeza” com contrações intensas (o complexo motor migratório) vasculha periodicamente ao longo da extensão do estômago e do intestino delgado para eliminar os resíduos não digeridos.

Leituras Adicionais

Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev.* 2012;92:1061–1085.

Argent BE, et al. Cell physiology of the pancreatic ducts. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Electrolyte secretion and absorption in the small intestine and colon. In: Barrett KE, KeelySJ, Podolsky DK, eds. *Yamada’s Textbook of Gastroenterology*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

Bharucha AE, Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. In: Podolsky DK, ed. *Yamada’s Textbook of Gastroenterology*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

Ganapathy V. Protein digestion and absorption. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Liddle RA. Regulation of pancreatic secretion. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Wright EM, Sala-Rabanal M, Loo DDF, Hirayama BA. Sugar absorption. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Fase Colônica da Resposta Integrada a uma Refeição

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Quais são as estruturas das anatomias do cólon e do reto, e qual é a função do intestino grosso no armazenamento e na dessecação dos resíduos de uma refeição?
2. Quais são os padrões de motilidade do cólon que possibilitam sua função de armazenamento, e quais os sinais reflexos para o cólon a partir das porções mais proximais do trato GI?
3. Qual é o papel dos microrganismos intestinais no metabolismo e na defesa do hospedeiro?
4. Quais são os mecanismos responsáveis pela defecação, e como esse processo pode ser retardado até que seja conveniente?

Visão Geral do Intestino Grosso

O segmento mais distal do trato gastrointestinal (GI), o intestino grosso, é composto pelo ceco; pelas porções ascendente, transversal e descendente do cólon; pelo reto; e pelo ânus (Fig. 31.1). As funções primárias do intestino grosso são as de digerir e absorver os componentes da refeição que não podem ser digeridos ou absorvidos mais proximalmente, reabsorver o fluido remanescente que foi utilizado durante o movimento da refeição ao longo do trato gastrointestinal, e armazenar os produtos residuais da refeição até que possam ser convenientemente eliminados do corpo. Para a execução dessas funções, o intestino grosso utiliza padrões de motilidade característicos, e expressa mecanismos de transporte que conduzem a absorção de fluidos, eletrólitos e outros solutos das fezes. O intestino grosso contém também um ecossistema biológico exclusivo conhecido como microbiota, que consiste em muitos trilhões de bactérias comensais e outros microrganismos que por toda a vida estão engajados em um processo simbiótico com seu hospedeiro humano. Esses microrganismos podem metabolizar os componentes da refeição que não são digeridos pelas enzimas do hospedeiro e tornam seus produtos disponíveis para o corpo por meio de um processo conhecido como fermentação. As bactérias colônicas também metabolizam outras substâncias endógenas como os ácidos biliares e a bilirrubina, influenciando desse modo sua disposição. Existem novas evidências de que a microbiota colônica está muito envolvida na promoção do desenvolvimento de um epitélio colônico normal e em estimular suas funções diferenciadas. Além disso, a microbiota pode detoxificar xenobióticos (substâncias que se originam fora do corpo, como os fármacos) e proteger o epitélio colônico de infecções por patógenos invasivos. Finalmente, o cólon é o receptor e a origem dos sinais que permitem sua comunicação com outros segmentos GI para otimizar as funções integradas. Por exemplo, quando o estômago está cheio com alimento recém-mastigado, a presença da refeição desencadeia um longo arco reflexo que resulta no aumento da motilidade colônica (o reflexo gastrocólico) e, eventualmente, na evacuação do conteúdo colônico para abrir caminho para os resíduos da próxima refeição. De forma semelhante, a presença de conteúdo luminal no cólon causa a liberação dos mediadores endócrinos e neurócrinos que provocam redução na motilidade propulsiva e reduzem a secreção de eletrólitos no intestino delgado. Esse mecanismo de retroalimentação negativa estabelece a conformidade da taxa de liberação do conteúdo colônico com a capacidade do segmento para processar e absorver os componentes úteis. Os detalhes dos sinais que

medeiam (ou interferem) nessa comunicação entre o cólon e os outros componentes do sistema GI são apresentados na próxima seção.

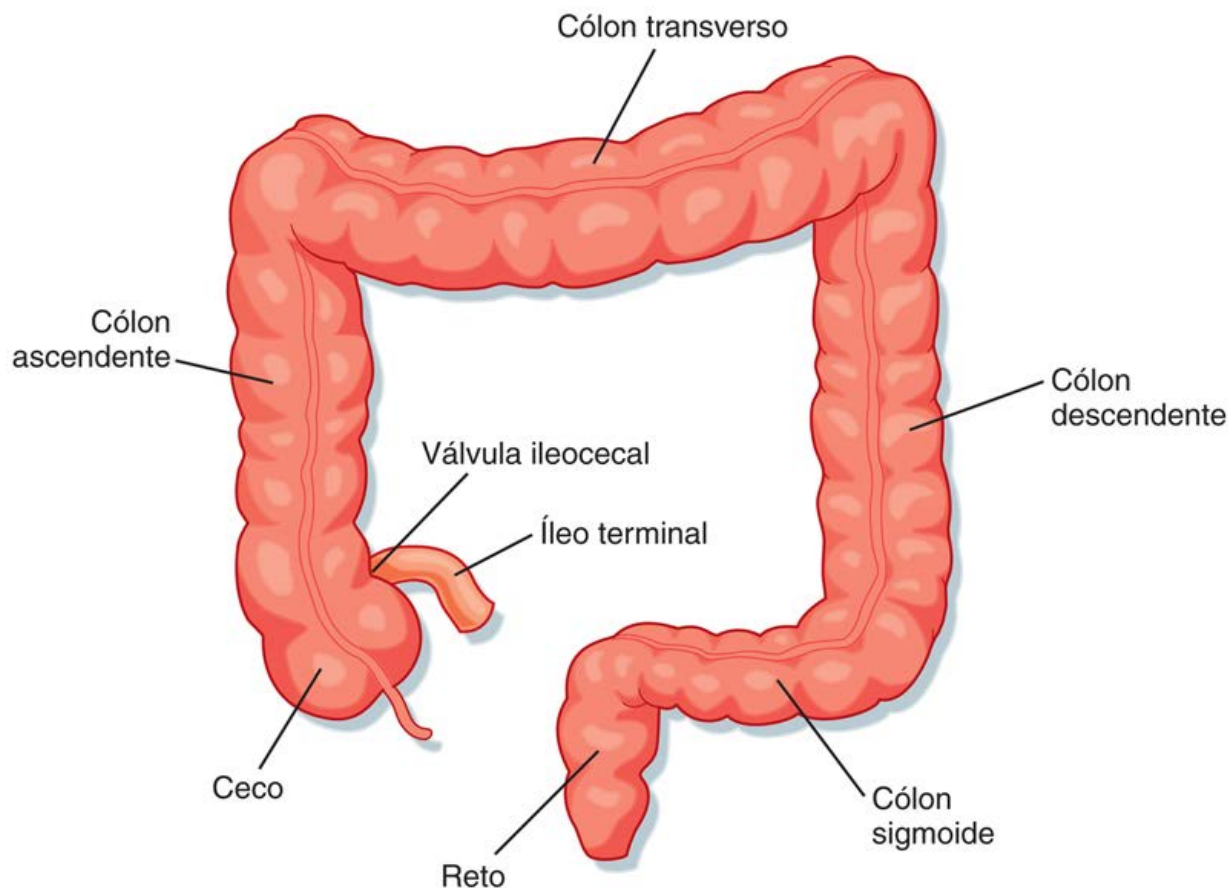


FIGURA 31.1 Principais subdivisões anatômicas do cólon.

Sinais que Regulam a Função Colônica

O cólon é regulado principalmente, embora não exclusivamente, pelas vias neurais. A motilidade colônica é influenciada pelos reflexos locais que são gerados pelo preenchimento do lúmen, iniciando então a distensão e a ativação dos receptores de estiramento. Essas vias reguladoras envolvem exclusivamente o sistema nervoso entérico. Os reflexos locais desencadeados pela distorção do epitélio colônico e produzidos, por exemplo, pela passagem de um bolo de material fecal estimulam pequenas liberações de Cl^- e secreção de fluidos mediada pela 5-hidroxitriptamina (5-HT) das células enteroendócrinas e pela acetilcolina dos nervos secretomotores entéricos. Por outro lado, as respostas da função colônica e da motilidade também são particularmente reguladas por arcos reflexos que se originam mais proximalmente no trato GI ou em outros sistemas do corpo. Um exemplo é o reflexo gastrocólico. A distensão do estômago ativa um aumento generalizado na motilidade colônica e no movimento da massa do material fecal, conforme será descrito adiante. Esse reflexo apresenta componentes quimiossensíveis e mecanossensíveis no seu local de origem, e envolve a liberação de 5-HT e acetilcolina. De forma semelhante, o reflexo ortocólico é ativado no ato de se levantar da cama e promove um impulso matinal para defecar em muitos indivíduos.

O cólon é relativamente desprovido de células que liberam peptídeos bioativos e outros fatores reguladores. As exceções são as células enterocromafins, que liberam 5-HT, e as células que sintetizam peptídeos YY, assim denominados porque sua sequência contém dois resíduos de tirosina adjacentes. O peptídeo YY é sintetizado pelas células enteroendócrinas localizadas no íleo terminal e no cólon, e é liberado em resposta aos lipídeos no lúmen. Esse peptídeo reduz o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal propulsiva. O peptídeo YY reduz também o Cl^- e a secreção de fluidos pelas células epiteliais intestinais. Desse modo, o peptídeo YY foi caracterizado como um “freio ileal”, pelo qual ele é liberado se nutrientes, especialmente gordura, não são absorvidos quando a refeição atinge o íleo terminal e a parte proximal do cólon. Reduzindo a propulsão do conteúdo intestinal, em parte pela limitação de sua fluidez e da motilidade induzida pela distensão, o peptídeo YY fornece mais tempo para a refeição ser retida no intestino delgado, onde seus componentes nutricionais podem ser digeridos e absorvidos.

Padrões de Motilidade Colônica

Para avaliar a motilidade colônica, será abordada em primeiro lugar a anatomia funcional da musculatura do cólon, seguida pela discussão sobre a motilidade colônica.

Anatomia Funcional da Musculatura Colônica

Como em outros segmentos do intestino, o cólon consiste em camadas funcionais, com um epitélio colunar posicionado mais próximo do lúmen, que é envolto pelas lâminas própria e serosa, assim como por camadas musculares. De forma semelhante, a mucosa colônica é circundada por camadas contínuas de musculatura circular que podem ocluir o lúmen. De fato, em intervalos, a musculatura circular contrai-se para dividir o cólon em segmentos denominados austras (saculações). Essas austras são avaliadas imediatamente quando o cólon é visualizado na laparotomia ou por imagem radiográfica (raios X), conforme observado na [Figura 31.2](#). Entretanto, o posicionamento da maioria das fibras musculares longitudinais é diferente daquele evidenciado no intestino delgado. Três bandas não sobrepostas da musculatura longitudinal, conhecidas como tênias (taenia coli), estendem-se ao longo da extensão do cólon.

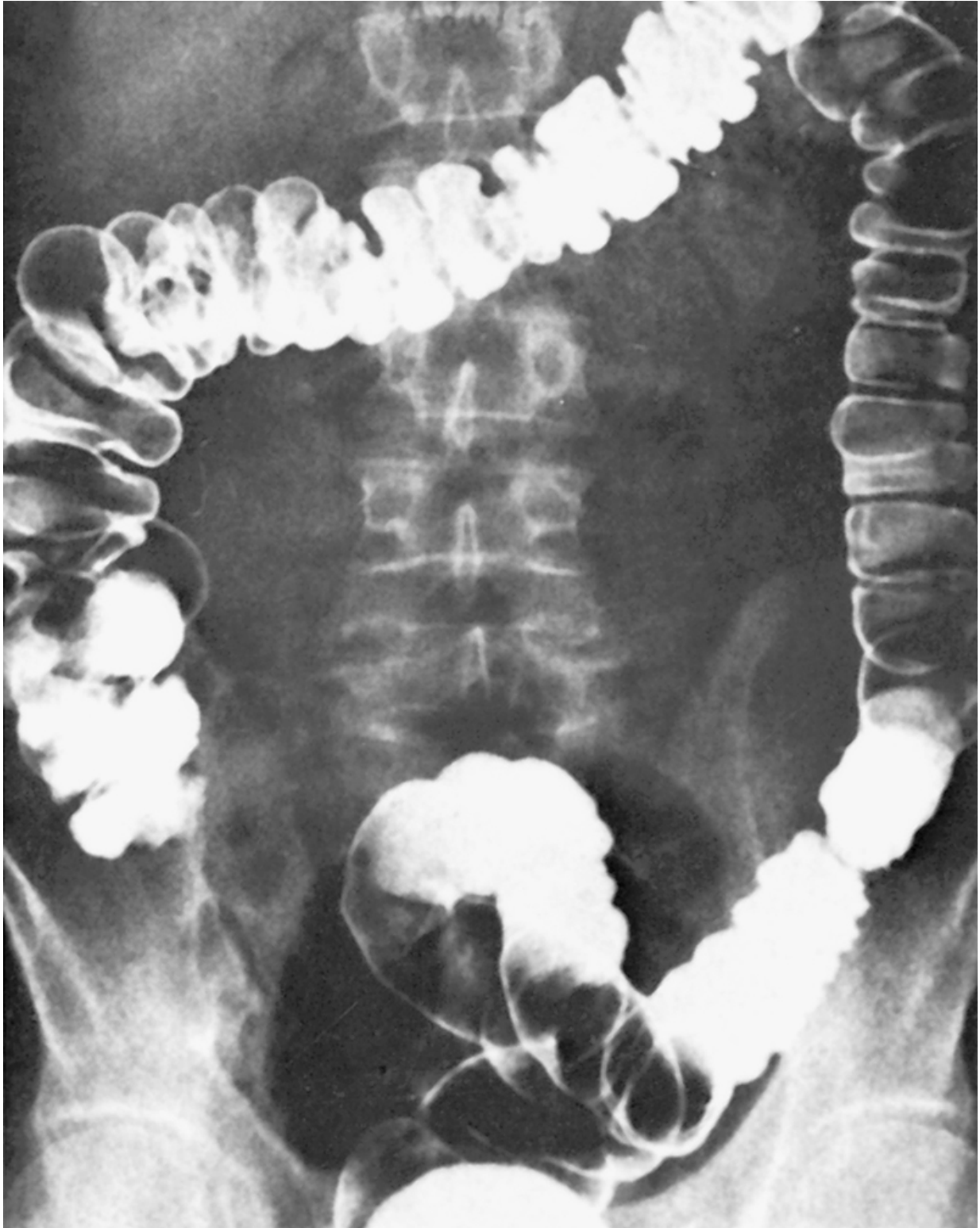


FIGURA 31.2 Radiografia mostrando um padrão austral proeminente no cólon de um indivíduo normal. (De Keats TE. *An Atlas of Normal Roentgen Variants*. 2ª ed. St Louis: Mosby–Year Book; 1979.)

Embora as camadas musculares longitudinal e circular do cólon estejam acopladas eletricamente, esse processo é menos eficiente do que o encontrado no intestino delgado. Portanto, a motilidade propulsiva no cólon é menos efetiva do que a

existente no intestino delgado. A atividade do sistema nervoso entérico também ativa as contrações segmentares que formam as austras. O conteúdo pode se mover para trás e para frente entre as austras, que é um meio para retardar a passagem do conteúdo colônico e maximizar seu tempo de contato com o epitélio. Em contrapartida, quando ocorre uma propulsão rápida, as contrações que formam as austras relaxam e o contorno do cólon é suavizado.

O cólon termina no reto, que está ligado ao cólon em um ângulo agudo (a junção retossigmoide) (Fig. 31.3). O reto não possui músculo circular e é circundado apenas por fibras musculares longitudinais. Ele é o reservatório onde as fezes podem ser armazenadas antes da defecação. As contrações musculares formam também “válvulas” funcionais no reto que retardam o movimento das fezes e são importantes para adiar a eliminação de fezes até o momento conveniente, pelo menos nos adultos. O reto, por sua vez, une-se ao canal anal, que é diferenciado pelo fato de ser circundado não apenas pela musculatura lisa, mas também pela musculatura estriada (esquelética). A combinação dessas camadas musculares constitui funcionalmente dois esfíncteres principais que controlam a evacuação de resíduos sólidos e os flatos do corpo. O esfíncter anal interno é composto de uma banda espessa de músculo circular, enquanto o esfíncter anal externo é constituído de três diferentes estruturas musculares estriadas na cavidade pélvica que envolvem o canal anal. Essas estruturas musculares são diferenciadas porque elas mantêm um nível significativo de tônus basal, e podem ser contraídas de forma voluntária ou reflexa quando a pressão abdominal aumenta repentinamente (p. ex., quando se levanta um objeto pesado).

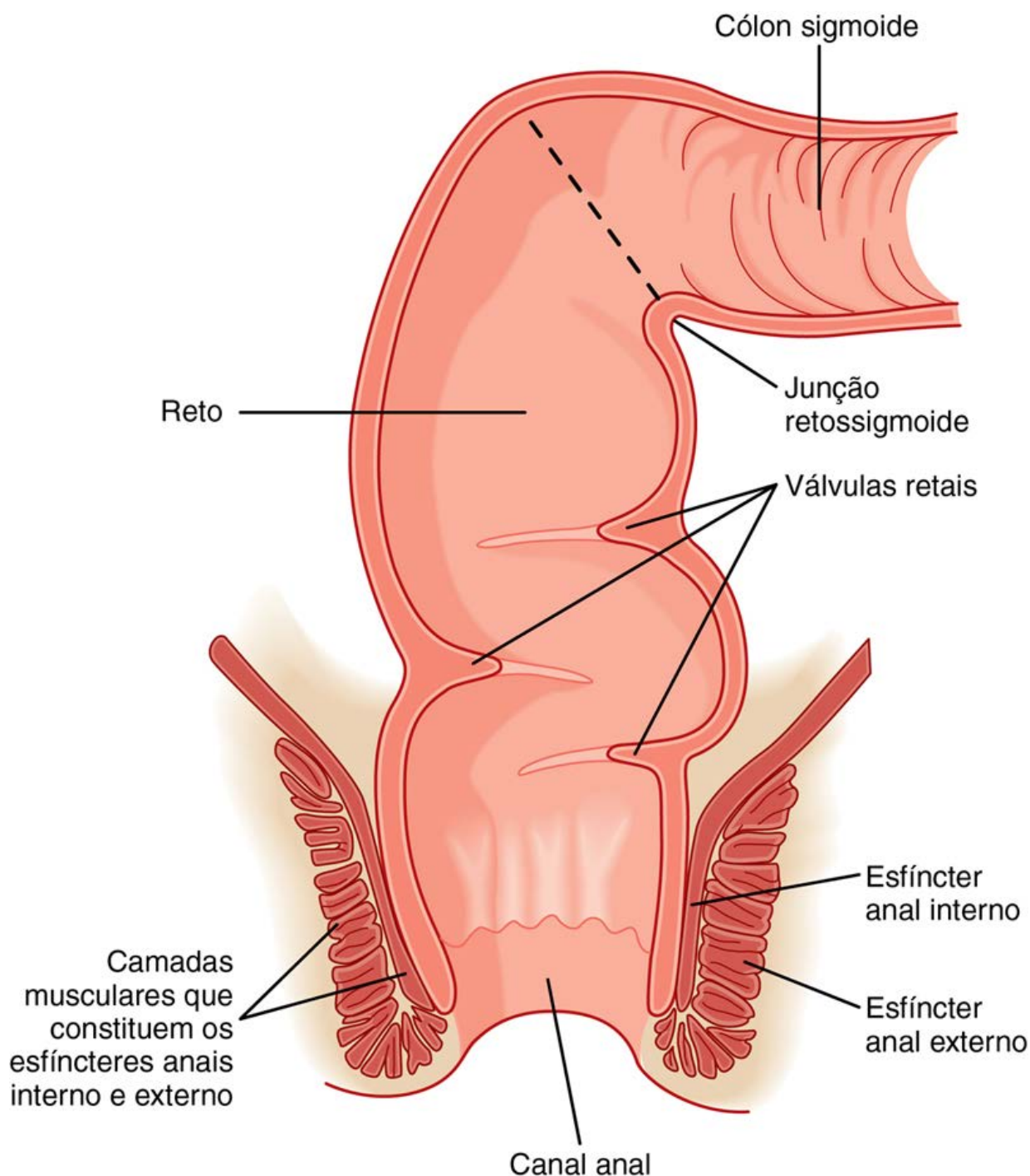


FIGURA 31.3 Anatomia do reto e do canal anal.

A contração das camadas da musculatura lisa na parte proximal do cólon é estimulada pela entrada vagal, bem como pelo sistema nervoso entérico. Em contrapartida, a parte remanescente do cólon é innervada pelos nervos pélvicos, que controlam também o calibre do esfíncter anal interno. A entrada voluntária da medula espinal através das ramificações dos nervos pudendos regula a contração do esfíncter anal externo e dos músculos do assoalho pélvico. A capacidade para controlar essas estruturas é aprendida durante o treinamento higiênico (ou treinamento esfinteriano). Esse controle voluntário diferencia o canal anal da maior parte do sistema GI, com exceção da musculatura estriada no esôfago que regula a deglutição.



Ao nível celular

A doença de Hirschsprung é uma condição em que um segmento do cólon permanece contraído de forma permanente, resultando em obstrução. Essa doença é diagnosticada especificamente na infância e afeta mais de 1 em 5.000 nascidos vivos no Estados Unidos. A base da doença é uma falha do sistema nervoso entérico para se desenvolver normalmente durante a vida fetal. Durante a organogênese, as células destinadas a se tornarem neurônios entéricos migram para fora da crista neural e povoam o intestino sequencialmente da boca até o ânus. Em alguns indivíduos, essa migração termina prematuramente por causa das anormalidades nos mecanismos que, de outra forma, deveriam direcionar esse processo. Foram descritas nos indivíduos portadores da doença de Hirschsprung mutações no fator neurotrófico derivado da glia e na endotelina III, bem como nos seus receptores, e o segmento afetado perde completamente os plexos do sistema nervoso entérico e seus gânglios associados. Uma deficiência relativa de células intersticiais de Cajal é também observada no segmento afetado, e o controle global da motilidade é prejudicado acentuadamente. Na maioria dos indivíduos, os sintomas podem ser completamente aliviados pela excisão cirúrgica do segmento afetado.

Respostas da Motilidade Colônica

Compatível com sua função primária, os dois padrões predominantes da motilidade do intestino grosso são direcionados não para a propulsão do conteúdo colônico, mas, sim, para a mistura do conteúdo e o retardo do seu movimento, proporcionando, desse modo, um período suficiente de contato com o epitélio. Duas formas distintas de motilidade colônica foram identificadas. A primeira é designada como contrações de curta duração, que são destinadas a promover a mistura. Essas contrações originam-se na musculatura circular, e são ondas estacionárias de pressão que persistem, aproximadamente, por 8 segundos em média. Em contrapartida, as contrações de longa duração são produzidas pelas tências, e duram por 20 a 60 segundos, podendo se propagar por curtas distâncias. É surpreendente, entretanto, que a propagação pode se deslocar na direção oral assim como na direção oposta, especialmente nos segmentos mais proximais do cólon. Considera-se que ambos os padrões de motilidade originem-se em sua maior parte em resposta às condições locais, como a distensão. É importante observar que o ritmo elétrico basal que gera a taxa e o local de origem da contração da musculatura lisa no intestino delgado não atravessa a válvula ileocecal, para continuar no cólon.

Em contrapartida, provavelmente como um resultado das influências locais e dos arcos reflexos longos, aproximadamente 10 vezes por dia nos indivíduos saudáveis o cólon envolve-se em um padrão de motilidade de alta intensidade que se desloca ao longo da extensão do intestino grosso do ceco até o reto. Essas contrações, denominadas contrações propagadas de alta amplitude, movimentam-se exclusivamente em uma direção única e são destinadas a limpar o cólon de seus conteúdos. Entretanto, embora esse padrão de motilidade possa estar associado claramente à defecação, não resulta, necessariamente, em defecação pelas razões discutidas adiante.

Também é importante observar que existe uma considerável variabilidade entre os indivíduos no que diz respeito à velocidade em que o conteúdo colônico é transportado do ceco até o reto. Embora o tempo de trânsito no intestino delgado seja relativamente constante em adultos saudáveis, o conteúdo pode ser retido no intestino grosso por horas a dias sem que isso se caracterize uma disfunção. Esse processo é responsável também pelas significativas variações entre indivíduos nos seus padrões normais de defecação, e sugere um estudo cuidadoso do histórico do paciente antes de se diagnosticar disfunções intestinais.

Mecanismos de Transporte no Cólon

A principal função do epitélio colônico é absorver ou secretar eletrólitos e água, em vez de nutrientes. A secreção, que está confinada nas criptas, mantém a esterilidade das mesmas, que poderiam, de outra maneira, ficar estagnadas. Esse processo é importante, pois as células-tronco que renovam o epitélio estão localizadas na base da cripta. As células-tronco dão origem às células “filhas” que migram para fora das criptas e adquirem as propriedades diferenciadas das células de superfície, que são responsáveis pela absorção de água e de eletrólitos. O epitélio colônico absorve também os ácidos graxos de cadeia curta recuperados dos carboidratos não absorvidos pelas bactérias colônicas. Na verdade, um desses ácidos graxos de cadeia curta, o butirato, é uma fonte de energia fundamental para os colonócitos. Uma redução nos níveis de butirato no lúmen (como consequência das alterações na microbiota colônica causadas pela administração de antibióticos de amplo espectro) pode induzir uma disfunção epitelial.

O cólon recebe 2 L de fluidos a cada dia e absorve 1,8 L, deixando assim 200 mL de fluidos para serem eliminados nas fezes. O cólon tem uma considerável capacidade de reserva para a absorção de fluidos, e pode absorver até três vezes a sua carga normal de fluidos sem perda excessiva desses fluidos nas fezes. Portanto, qualquer doença que resulte na estimulação da secreção ativa de fluidos no intestino delgado só poderá causar diarreia quando a capacidade de reserva de 4 a 6 L for excedida.

A absorção e a secreção de água pelo cólon são processos passivos conduzidos pela absorção ou secreção de eletrólitos e outros solutos. Quantitativamente, a absorção de fluidos pelo cólon é conduzida por três processos de transporte. O primeiro é a absorção eletroneutra de NaCl, que é mediada pelo mesmo mecanismo que conduz a absorção de NaCl no intestino (veja no [Cap. 30](#) a [Fig. 30.17](#)). A absorção de NaCl é estimulada por vários fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico, e é inibida pelos hormônios e neurotransmissores que aumentam os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) nas células epiteliais da superfície colônica.



Na clínica

A síndrome do intestino irritável é a denominação dada para um grupo heterogêneo de distúrbios funcionais nos quais os indivíduos apresentam diarreia, constipação ou padrões alternados de ambos, muitas vezes acompanhados de dor e distensão. A etiologia desses distúrbios ainda não está totalmente esclarecida, mas pode envolver em parte uma hipersensibilidade visceral na qual o indivíduo percebe os sinais normais provenientes do intestino (p. ex., em resposta à distensão) como dolorosos. Essa hipersensibilidade pode estar no nível do sistema nervoso central ou entérico (ou ambos), e pode ser desencadeada por diversos fatores, tais como infecções anteriores, abuso na infância ou distúrbios psiquiátricos. A maioria dos tratamentos concentra-se no alívio dos sintomas, mas existe a perspectiva de terapêuticas mais efetivas à medida que adquirimos mais conhecimento sobre as causas subjacentes desse distúrbio. O tratamento dos pacientes com distúrbio do intestino irritável, que com frequência são refratários à terapia, constitui uma parte importante da prática médica de muitos gastroenterologistas.



Na clínica

A rápida renovação do epitélio colônico, que ocorre de forma natural nos indivíduos saudáveis, limita o acúmulo de danos genéticos. Entretanto, essa rápida renovação, bem como a exposição frequente e prolongada às toxinas ambientais ou bacterianas, ou a ambas, torna o intestino grosso especialmente vulnerável à malignidade. O câncer de cólon é o segundo em prevalência, perdendo apenas para o câncer de pulmão, em homens nos Estados Unidos, e o terceiro, atrás do câncer de pulmão e de mama, em mulheres. Com a redução na incidência do tabagismo e, conseqüentemente, a diminuição do câncer de pulmão, o câncer de cólon pode assumir uma importância mais significativa. O câncer de cólon surge quando os controles genéticos normais sobre as taxas de proliferação epitelial são alterados; inicialmente, esse processo leva ao crescimento de pólipos e, eventualmente, se estes não forem removidos, podem evoluir para um tumor invasivo com a possibilidade de metastatizar para outras partes do corpo. O câncer de cólon pode ser dividido de acordo com a natureza básica do defeito molecular subjacente, que pode incluir a superexpressão de fatores estimuladores de crescimento ou uma mutação que impede que as células respondam a fatores que normalmente poderiam ser supressores de crescimento. No entanto, a mortalidade pelo câncer de cólon pode ser reduzida substancialmente pela detecção precoce e remoção de pólipos com potencial maligno. Esse procedimento tem conduzido as diretrizes atuais para aumentar a triagem, mesmo de indivíduos de meia-idade assintomáticos, para as anormalidades colônicas por meio da colonoscopia (na qual um tubo de fibra óptica flexível é inserido no cólon para inspecionar sua parte interna), o rastreamento para a presença de sangue oculto nas fezes proveniente do sangramento de um pólipo ou de um tumor, ou as técnicas de imagens não invasivas como a tomografia computadorizada.

O segundo processo que conduz a absorção de fluidos no cólon é a absorção de ácidos graxos de cadeia curta, tais como o acetato, o propionato e o butirato. Essas moléculas são absorvidas a partir do lúmen pelas células epiteliais da superfície (e talvez a cripta) por meio de um processo dependente de Na^+ por uma família de simportes relacionados ao simporte de glicose- Na^+ no intestino delgado e conhecida como transportadores de sódio-monocarboxilatos (SMCTs). A absorção de ácidos graxos de cadeia curta pelos SMCTs localizados na membrana plasmática apical é conduzida pela baixa $[\text{Na}^+]$ intracelular estabelecida pela atividade da Na^+, K^+ -ATPase basolateral ([Fig. 31.4](#)). Esses ácidos graxos de cadeia curta são usados como energia pelos colonócitos. Além disso, o butirato regula a expressão de genes específicos nas células epiteliais colônicas, e pode suprimir o desenvolvimento de fenótipos malignos. A expressão de SMCT1 (identificado também como SLC5A8) é reduzida em alguns cânceres de cólon, levando, assim, a uma redução na absorção de butirato, o que pode contribuir para a transformação maligna.

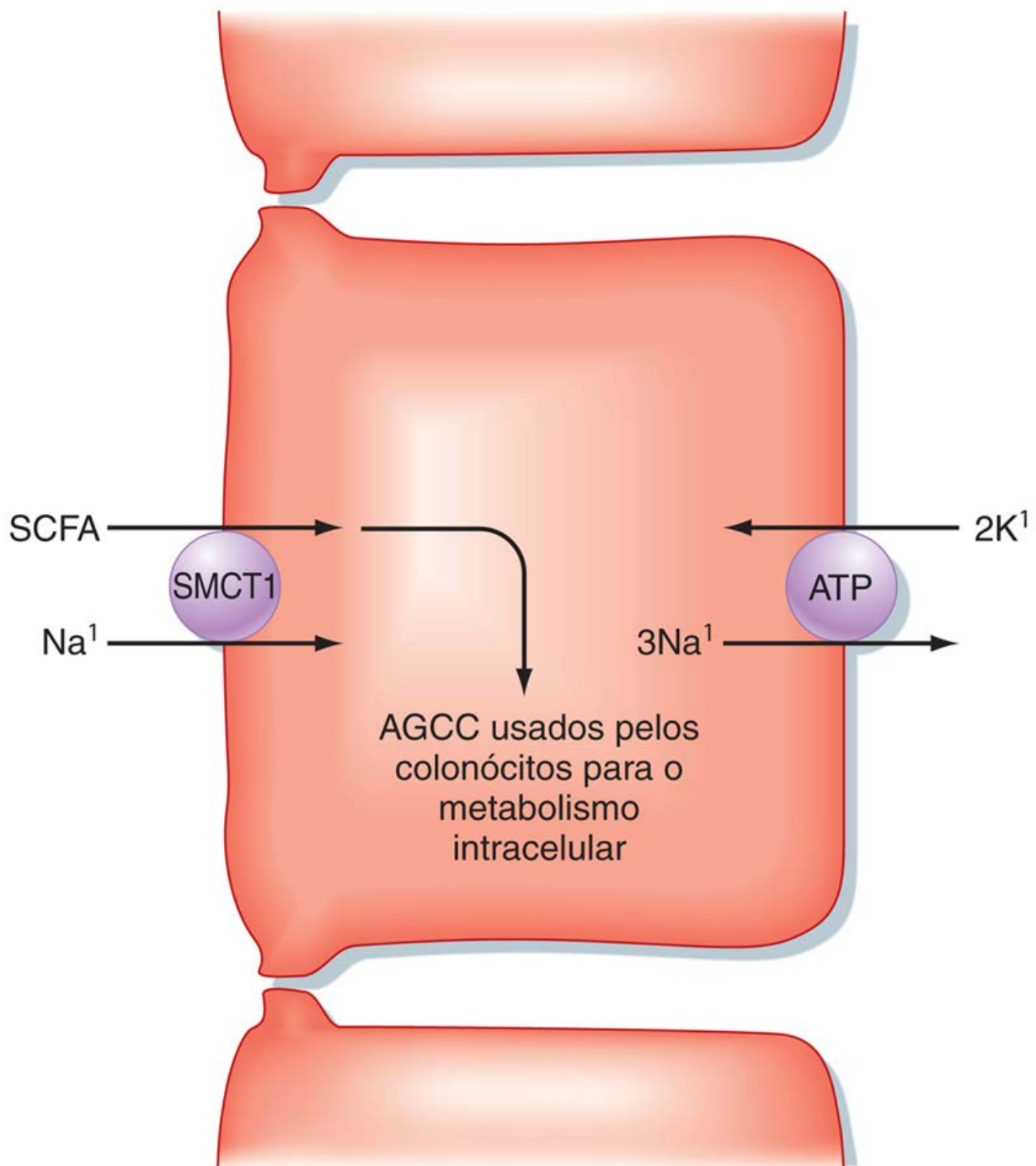


FIGURA 31.4 Mecanismo da absorção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) pelos colonócitos. ATP, trifosfato de adenosina; SMCT1, cotransportadores de sódio/monocarboxilatos do tipo 1.

O terceiro processo absorptivo de grande importância no cólon é a absorção de Na^+ (Fig. 31.5). Esse processo de transporte está localizado predominantemente na parte distal do cólon, e é realizado pelo canal epitelial de Na^+ (ENaC^+), que está envolvido também na reabsorção de Na^+ nos rins. Quando o canal é aberto em resposta à ativação pelos neurotransmissores ou hormônios, ou por ambos, o Na^+ flui para o citosol dos colonócitos e é transportado através da membrana basolateral pela Na^+, K^+ -ATPase. Os íons Cl^- seguem passivamente através das junções fechadas intercelulares para manter a neutralidade elétrica. A água é absorvida através das junções fechadas como resultado do gradiente osmótico transepitelial devido à absorção de soluto. Esse modo de absorção de Na^+ é a última linha de defesa para a perda excessiva de água nas fezes, considerando sua localização estratégica na parte distal do cólon. Na realidade, os pacientes que apresentam inflamação intestinal muitas vezes evidenciam uma redução acentuada na expressão do ENaC (canal epitelial de sódio), o que talvez explique os sintomas diarreicos. É sabido também que a expressão do ENaC pode ser regulada ativamente em resposta ao equilíbrio de Na^+ de todo o corpo. Desse modo, em situações de ingestão reduzida de Na^+ , o hormônio aldosterona aumenta a expressão do ENaC tanto no cólon quanto nos rins, promovendo dessa forma a retenção de Na^+ .

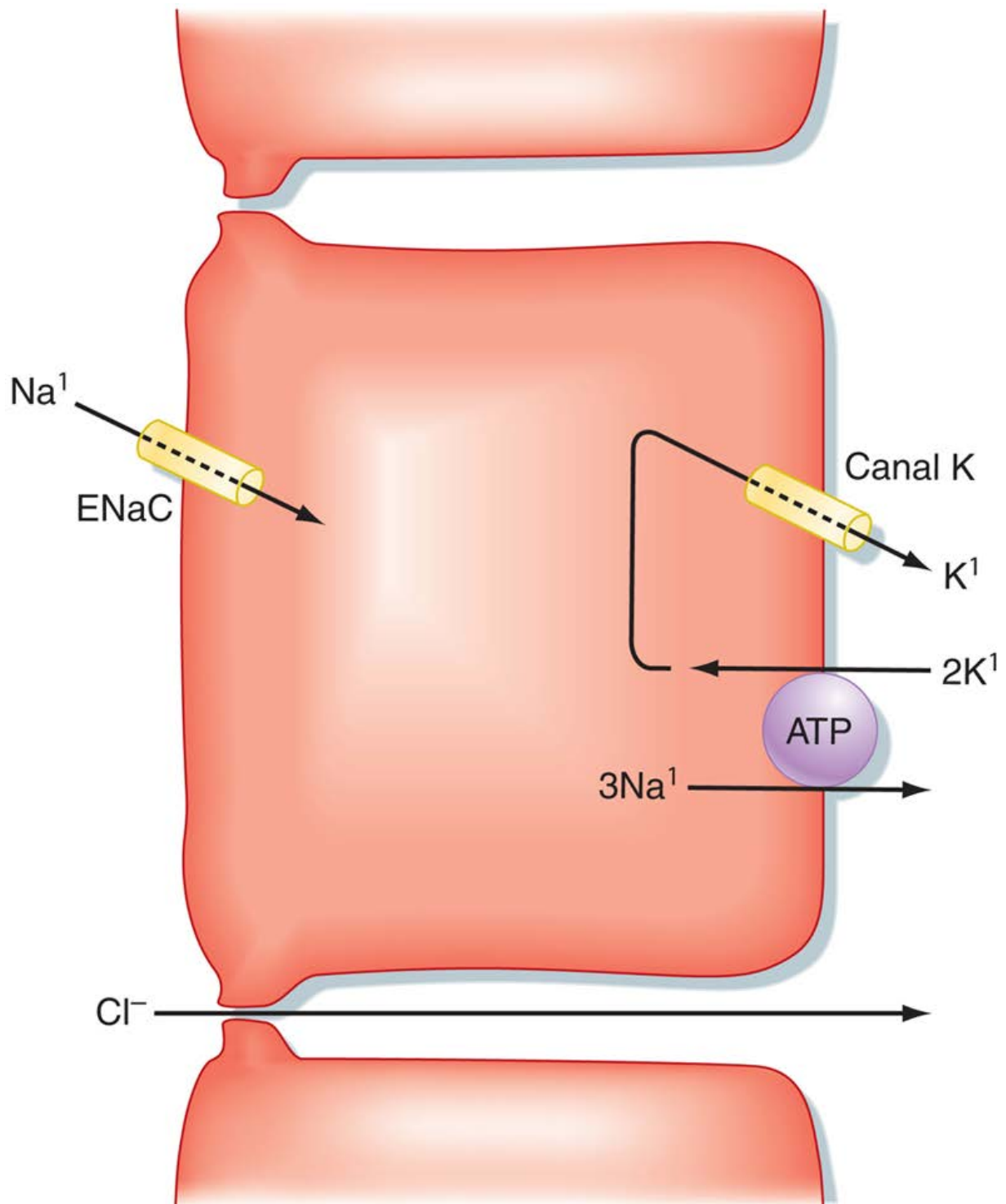


FIGURA 31.5 Absorção eletrogênica de Na^+ no cólon. ENaC, canal epitelial de sódio.

A hidratação adequada do conteúdo colônico é determinada pelo equilíbrio entre a absorção e a secreção de água. A secreção de fluidos no cólon é direcionada pela secreção de íons Cl^- , pelo mesmo mecanismo que conduz a secreção de fluidos no intestino delgado, e está submetida à mesma regulação (veja no [Cap. 30](#) a [Fig. 30.18](#)). Na verdade, alguns casos de constipação podem refletir anormalidades no transporte epitelial, e a constipação que resulta da anomalia de motilidade lenta pode ser tratada por agentes que estimulam a secreção de Cl^- . Por outro lado, a secreção excessiva de Cl^- pode ser um subjacente mecanismo de diarreia.

Microbiota Colônica

A parte remanescente da refeição que entra no cólon interage com uma ampla variedade de bactérias e outros microrganismos. Esse ecossistema bacteriano entérico é estabelecido logo após o nascimento, amadurece com o crescimento da criança, e flutua em formas previsíveis nos indivíduos saudáveis dependendo de fatores como dieta ou ritmos circadianos. As perturbações mais drásticas na microbiota podem ser provocadas pelos antibióticos ou pela introdução de um patógeno agressivo, e podem levar um tempo considerável para serem resolvidas. O ecossistema bacteriano entérico contribui para a fisiologia GI por meio de inúmeras maneiras surpreendentes. Portanto, o intestino

grosso (e, em menor extensão, a porção distal do intestino delgado) é um órgão extraordinário que mantém uma relação simbiótica com uma extensa microflora, enquanto outros compartimentos se apresentam amplamente estéreis.



Na clínica

As doenças diarreicas são a principal causa de mortalidade infantil no mundo, e, de um modo geral, são o resultado do acesso inadequado às condições de higiene na alimentação e na ingestão de água. Mesmo nos países desenvolvidos, as doenças diarreicas causam sofrimento considerável e ocasional, mortes noticiadas e acarretam substancial carga econômica por causa de sua prevalência. A diarreia infecciosa é causada por inúmeros organismos (p. ex., a cólera ou cepas patogênicas de *Escherichia coli*) capazes de produzir toxinas causadoras do aumento excessivo da secreção ativa de Cl^- pelas células epiteliais dos intestinos grosso e delgado. A diarreia também pode ocorrer quando os nutrientes não são digeridos e absorvidos adequadamente no intestino delgado (p. ex., intolerância à lactose) ou como um resultado de inflamação colônica. Na maioria das doenças diarreicas, a absorção de NaCl e Na^+ colônicos são sub-regulados ao mesmo tempo em que a secreção de Cl^- pode ser estimulada, causando o agravamento da perda de fluidos. Por outro lado, os processos absorptivos de Na^+ ligados aos nutrientes mantêm-se intactos. Isso fornece a base racional para a efetividade das chamadas soluções de reidratação oral, que são misturas pré-embaladas de sal e glicose. A absorção do Na^+ e da glicose dessas soluções, mediada pelo SGLT1 (veja o [Cap. 30](#)), restaura a absorção de fluidos. Essas soluções salvam vidas nas áreas onde a diarreia é prevalente e a possibilidade de reidratar pacientes com soluções intravenosas estéreis é limitada ou ausente.

A microbiota colônica não é essencial à vida porque os animais que crescem em condições livres de germes aparentemente se desenvolvem de modo normal e são capazes de se reproduzir. Entretanto, nesses animais, o sistema imunológico da mucosa é imaturo, e as células epiteliais intestinais diferenciam-se mais lentamente. É importante salientar que a microbiota colônica propicia benefícios ao hospedeiro na medida em que os micróbios integrados são capazes de realizar as reações metabólicas que não ocorrem nas células de mamíferos. As enzimas bacterianas atuam nos substratos endógenos e exógenos. Essas enzimas formam os ácidos biliares secundários e os ácidos biliares desconjugados que escaparam da absorção do íleo terminal de modo que possam ser reabsorvidos. As enzimas bacterianas convertem a bilirrubina em urobilinogênio (veja o [Cap. 32](#)) e recuperam nutrientes que são resistentes às hidrolases pancreáticas e da borda em escova, tais como as fibras alimentares. A [Tabela 31.1](#) apresenta um resumo das contribuições metabólicas da microbiota colônica. O metabolismo bacteriano também pode ser explorado com propósitos farmacológicos. Um fármaco direcionado para o cólon, por exemplo, pode ser conjugado de tal forma que se torne disponível somente após passar pela ação das enzimas bacterianas. As enzimas bacterianas também podem detoxificar alguns carcinógenos da dieta, mas também podem gerar compostos tóxicos ou carcinogênicos de substratos alimentares.

Tabela 31.1

Efeitos Metabólicos das Bactérias Entéricas

Substrato	Enzimas	Produtos	Disposição
Substratos Endógenos			
Ureia	Urease	Amônia	Absorção passiva ou excreção como amônio
Bilirrubina	Redutases	Urobilinogênio	Reabsorção passiva
		Estercobilinas	Excretadas
Ácidos biliares primários	De-hidroxilases	Ácidos biliares secundários	Reabsorção passiva
Ácidos biliares conjugados (primários ou secundários)	Deconjugases	Ácidos biliares não conjugados	Reabsorção passiva
Substratos Exógenos			
Fibra	Glicosidases	Ácidos graxos de cadeia curta	Absorção ativa
		Hidrogênio, CO ₂ e metano	Excretados na respiração ou na flatulência
Aminoácidos	Decarboxilases e deaminases	Amônia e bicarbonato	Reabsorvidos ou excretados (amônia) como amônio
Cisteína, metionina	Sulfatases	Sulfeto de hidrogênio	Excretado na flatulência

Adaptado de Barrett KE. Gastrointestinal Physiology. New York: McGraw-Hill; 2006.

Os microrganismos comensais desempenham também um papel fundamental na limitação do crescimento ou invasão (ou ambos) de microrganismos patogênicos. Eles cumprem essa função antimicrobiana por meio de inúmeros mecanismos diferentes — pela síntese e secreção de compostos que inibem o crescimento de organismos concorrentes ou que sejam microbicidas, funcionando como uma barreira física para impedir a fixação de patógenos e a entrada posterior dos mesmos nas células epiteliais colônicas, e desencadeando padrões de expressão gênica no epitélio que neutralizam os efeitos adversos de patógenos na função epitelial. Esses mecanismos fornecem uma base para o entendimento dos motivos pelos quais os pacientes que receberam antibióticos de amplo espectro, que temporariamente interrompem a microbiota colônica, são suscetíveis ao crescimento excessivo de organismos patogênicos e associados a infecções intestinais e sistêmicas. Esses mecanismos podem auxiliar no esclarecimento da eficácia dos probióticos, que contêm bactérias comensais selecionadas pela sua resistência ao ácido gástrico e à proteólise que são ingeridas intencionalmente para impedir ou tratar diversos distúrbios digestivos.



Ao nível celular

A toxina conhecida com toxina de *E. coli* estável ao calor, ou STa, é o principal agente causador de diarreia em viajantes, podendo ser contraída pelo consumo de alimento ou água contaminados. Essa toxina liga-se a um receptor na superfície apical das células epiteliais intestinais, conhecido como guanilil ciclase C (GC-C). Por sua vez, essa enzima gera grandes quantidades de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que desencadeia o aumento da secreção de Cl⁻ por meio da ativação do canal de Cl⁻ do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Entretanto, surge a questão de porque os humanos expressam o receptor para essa toxina em um sítio que pode ser acessível às bactérias luminais e seus produtos. Na verdade, esse processo levou à hipótese de que existe um ligante nativo para a GC-C que pode desempenhar um papel fisiológico. Posteriormente, pesquisadores purificaram e identificaram a guanilina, um hormônio sintetizado no intestino. Junto com uma molécula relacionada, a uroguanilina, secretada pelos rins, a guanilina é um regulador importante da homeostasia de sal e da água no corpo. A STa possui semelhanças estruturais à guanilina, mas apresenta modificações que permitem sua permanência no lúmen intestinal por períodos

prolongados. Trata-se de um exemplo de mimetismo molecular, no qual um produto bacteriano sequestra um receptor e a sinalização associada para seus próprios propósitos (provavelmente para propagar a bactéria que produz toxina para outros hospedeiros).

A microbiota colônica é importante também por sua contribuição na formação dos gases intestinais. Embora grandes volumes de ar possam ser deglutidos com as refeições, a maior parte desses gases retorna ao esôfago por meio da eructação. Entretanto, durante a fermentação de componentes alimentares não absorvidos, a microbiota gera grandes volumes de nitrogênio, hidrogênio e dióxido de carbono. Aproximadamente 1 L desses gases inodoros é excretado diariamente através do ânus em todos os indivíduos, mesmo aqueles que não se queixam de flatulência. Alguns indivíduos podem produzir concentrações consideráveis de metano. Traços de quantidades de compostos odoríferos também estão presentes, tais como sulfeto de hidrogênio, indol e escatol.

Defecação

A fase final da trajetória realizada por uma refeição após sua ingestão é a expulsão de seus resíduos não digeridos do corpo no processo conhecido como defecação. As fezes contêm também os remanescentes de bactérias mortas, células epiteliais mortas e agonizantes que descamaram da superfície do intestino, metabólitos destinados especificamente para excreção (p. ex., conjugados de xenobióticos [veja o [Cap. 32](#)]), e uma pequena quantidade de água. Em condições saudáveis, a evacuação contém poucos nutrientes ou nenhum nutriente utilizável. A presença de nutrientes na evacuação, particularmente os lipídeos (conhecida como esteatorreia), significa má digestão, má absorção, ou ambas. A gordura na evacuação é um marcador sensível de disfunção do intestino delgado porque é pouco utilizado pela microbiota colônica, mas a perda de carboidratos e proteínas na evacuação também pode ser observada se a condição subjacente se agravar.

O processo de defecação requer a ação coordenada das camadas das musculaturas lisa e estriada no reto e no ânus, bem como das estruturas adjacentes, como os músculos do assoalho pélvico. Durante o movimento da massa das fezes produzida pela propagação das contrações de grande amplitude, o reto se enche com material fecal. A expulsão desse material do corpo é controlada pelos esfíncteres anais interno e externo, que contribuem com quase 70% a 80% e 20% a 30% do tônus anal em repouso, respectivamente. O enchimento do reto causa o relaxamento do esfíncter anal interno por meio da liberação do polipeptídeo intestinal vasoativo e geração de óxido nítrico. O relaxamento do esfíncter interno permite o mecanismo de amostragem anal, que pode distinguir se o conteúdo retal é sólido, líquido ou gasoso. Após um treinamento higiênico (ou treinamento esfinteriano), as terminações nervosas sensoriais na mucosa anal geram reflexos que iniciam a atividade adequada do esfíncter externo para reter o conteúdo retal ou permitir a expulsão voluntária (p. ex., de flatos). Se a defecação não for conveniente, o esfíncter externo contrai-se para impedir a eliminação de fezes. Então, com o tempo, o reto acomoda-se ao seu novo volume, o esfíncter anal interno contrai novamente, e o esfíncter anal externo relaxa ([Fig. 31.6](#)).

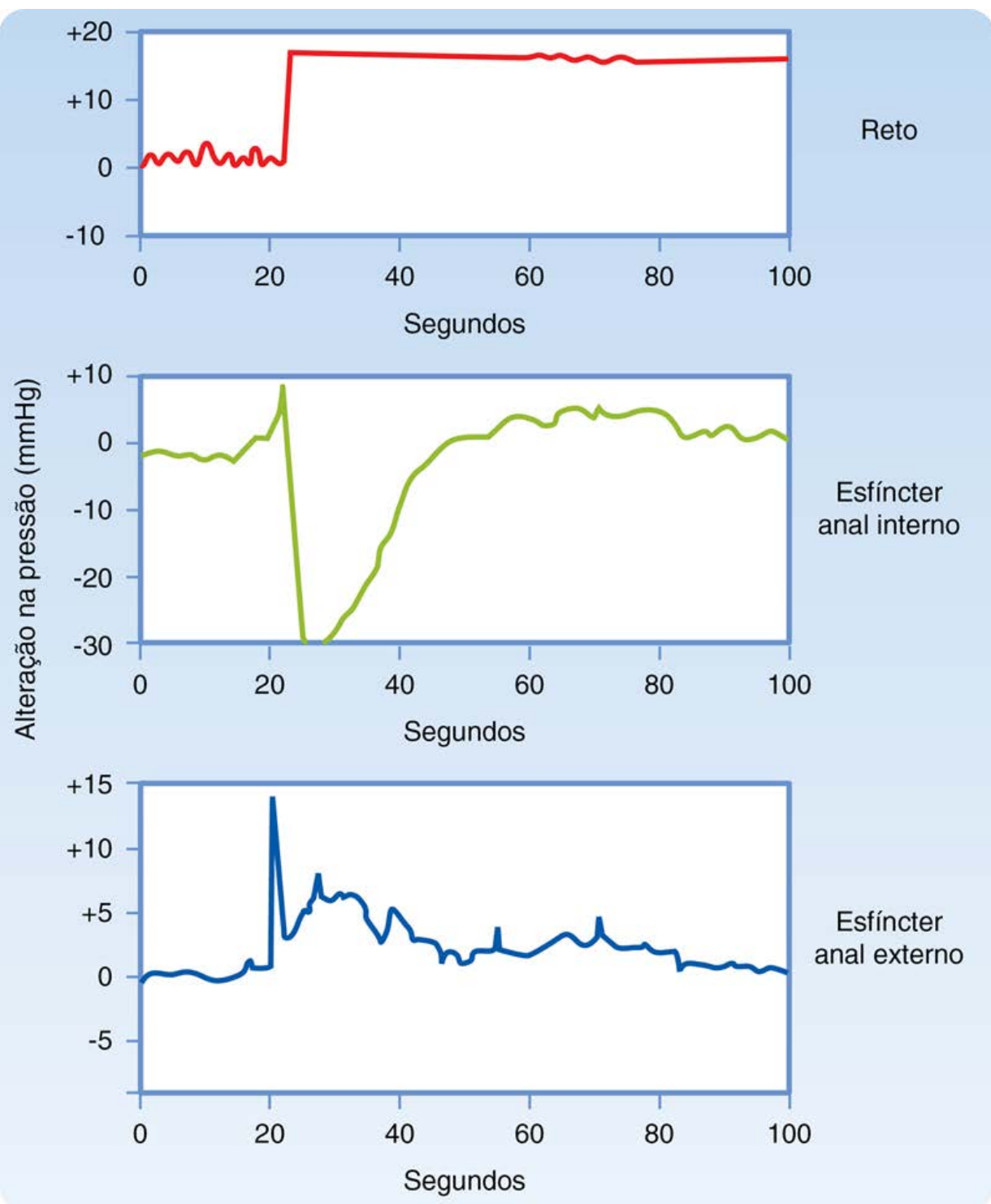


FIGURA 31.6 Respostas dos esfíncteres anais interno e externo à distensão prolongada do reto. Observe que as respostas dos esfíncteres são transitórias por causa da acomodação. (Redesenhado de Shuster MM et al. Bull Johns Hopkins Hosp 1965;116:79.)

Por outro lado, quando a defecação é desejada, a adoção de uma postura sentada ou agachada altera a orientação relativa do intestino e das estruturas musculares adjacentes, alinhando as vias para a saída das fezes líquidas ou sólidas. Da mesma maneira, o relaxamento dos músculos puborretais aumenta o ângulo anorretal. Após o relaxamento voluntário do esfíncter anal externo, as contrações retais movem o material fecal para fora do corpo, algumas vezes seguidas por movimento de massa das fezes dos segmentos mais proximais do cólon (Fig. 31.7). A evacuação é acompanhada por uma contração simultânea dos músculos que aumentam a pressão abdominal, tais como o diafragma. A expulsão voluntária de flatos, por sua vez, envolve uma sequência semelhante de eventos, exceto que não há relaxamento do músculo puborretal. Isso permite que a flatulência possa passar apertada pelo ângulo agudo anorretal, enquanto o material fecal fica retido.

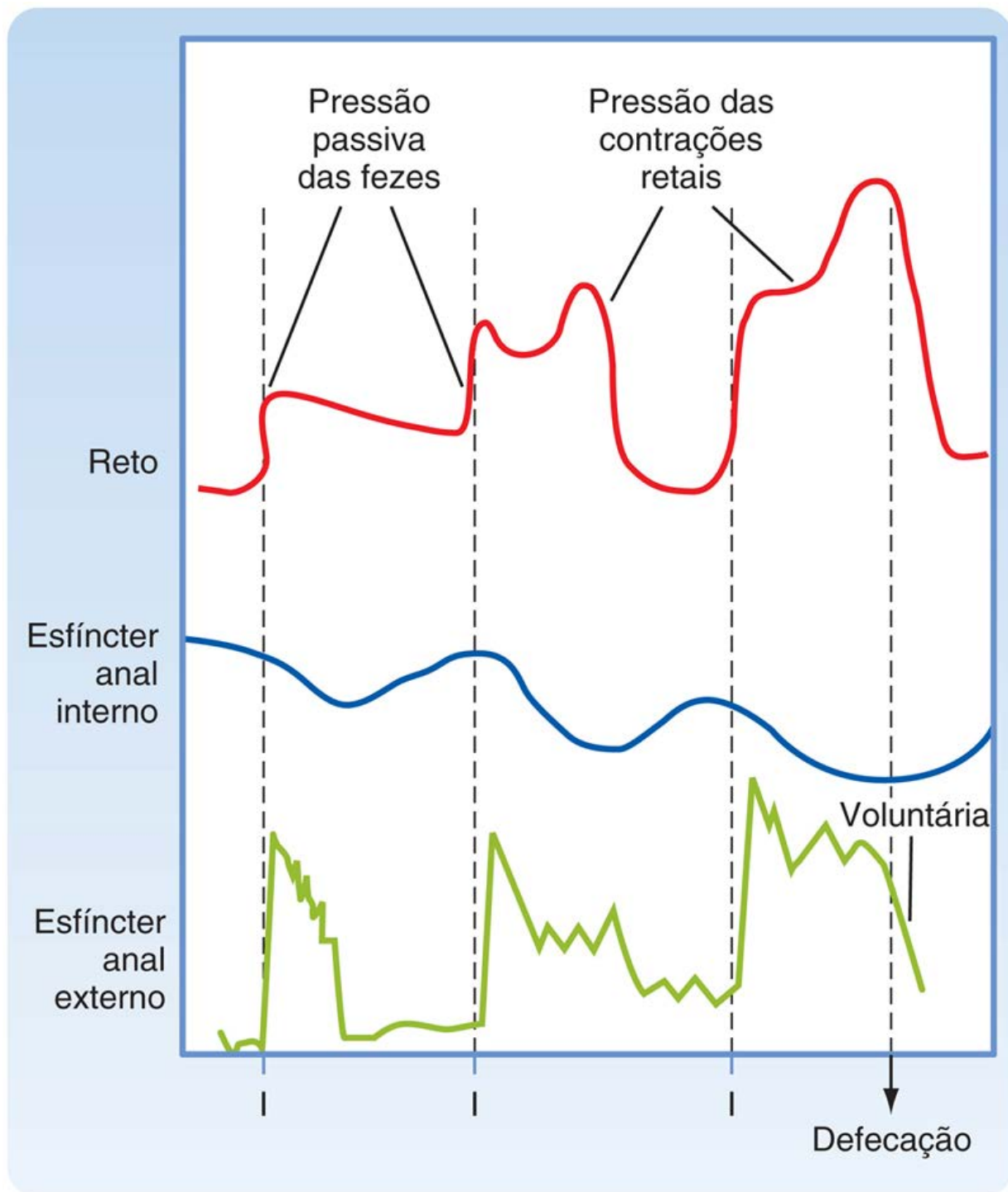


FIGURA 31.7 Motilidade do reto e dos esfíncteres anais em resposta ao enchimento retal durante a defecação. Observe que o enchimento do reto causa uma redução inicial no tônus do esfíncter interno que é contrabalançada pela contração do esfíncter externo. O esfíncter interno então se acomoda ao novo volume retal, e permite desse modo o relaxamento do esfíncter externo. Finalmente, ocorre a defecação, quando o esfíncter anal externo está relaxado voluntariamente. (Dados de Chang EB et al. *Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

A atividade cooperativa do esfíncter anal externo, do músculo puborretal e das terminações nervosas sensoriais no canal anal é necessária para retardar a defecação até que esta seja apropriada mesmo que o reto esteja fortemente distendido com fezes ou a pressão intra-abdominal aumente rapidamente. Esse processo explica por que a incontinência pode ocorrer em indivíduos nos quais a integridade das estruturas foi comprometida, como após um trauma, lesões cirúrgicas ou obstétricas, prolapso do reto ou doenças neuropáticas como o diabetes. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para corrigir anormalidades da musculatura nos pacientes com incontinência fecal, embora muitos possam ser ajudados a aumentar o tônus do esfíncter anal externo pelo uso de exercícios de biofeedback (auxiliam a perceber a contração dos músculos ao redor do ânus).

Pontos-Chave

1. O segmento final do intestino através do qual a refeição passa é o intestino grosso, que é composto por ceco, cólon, reto e ânus. A função primária do intestino grosso é recuperar a água usada durante o processo de

- digestão e absorção, e armazenar os resíduos da refeição até que a defecação seja socialmente conveniente.
2. A motilidade colônica serve principalmente para misturar e retardar a passagem do conteúdo luminal nos intervalos entre os períodos de contrações de grande amplitude que transferem o material fecal para o reto.
 3. O cólon é muito ativo no transporte de água e eletrólitos, bem como dos produtos recuperados dos componentes da refeição não digeridos pelas bactérias colônicas.
 4. O cólon mantém um relacionamento por toda a vida e mutuamente benéfico com diversos ecossistemas que metabolizam substâncias endógenas, nutrientes e fármacos, e protege o hospedeiro de infecções por patógenos.
 5. A defecação envolve os relaxamentos voluntário e involuntário das estruturas musculares ao redor do ânus, e as vias reflexas que controlam essas estruturas.

Leituras Adicionais

Bharucha AE, Brookes SJR. Neurophysiologic mechanisms of human large intestinal motility. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the GI Tract*. Waltham, MA: Academic Press; 2012.

Bharucha AE, Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. In: Podolsky DK, ed. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

Kau AL, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327–336.

Kendig DM, Grider JR. Serotonin and colonic motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:899–905.

Koren A, Ley RE. The human intestinal microbiota and microbiome. In: Podolsky DK, ed. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

* Nota da Revisão Científica: Do inglês, epithelial sodium channel.

Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado

Objetivos do aprendizado

Ao concluir este capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder as seguintes questões:

1. Como o fígado participa das funções metabólicas, detoxificantes e excretórias que são vitais para a vida?
2. Que tipos de células compõem o fígado, como estas células estão arrançadas, e como funciona o suprimento sanguíneo portal do fígado?
3. Qual é a função da bile como um fluido excretor, que mecanismos controlam sua formação, e qual é a função da circulação êntero-hepática?
4. Como a bile é armazenada e concentrada na vesícula biliar, e quais são os mecanismos que coordenam o esvaziamento da vesícula biliar com a ingestão de uma refeição?
5. Como a amônia e a bilirrubina são eliminadas do corpo?

Visão Geral do Fígado e Suas Funções

O fígado é um órgão grande e multilobado localizado na cavidade abdominal, cujo funcionamento está estreitamente relacionado com o funcionamento do sistema gastrointestinal. O fígado é o primeiro local de processamento da maior parte dos nutrientes absorvidos, e também secreta ácidos biliares que, conforme foi descrito no [Capítulo 30](#), desempenham um papel decisivo na absorção de lipídeos da ingestão alimentar. Além disso, o fígado é uma usina de energia metabólica, fundamental para a retirada de vários produtos metabólicos residuais e xenobióticos do corpo por meio da conversão dessas substâncias em formas que podem ser excretadas. O fígado armazena e produz inúmeras substâncias necessárias ao corpo, tais como glicose, aminoácidos e proteínas plasmáticas. Em geral, as principais funções do fígado podem ser divididas em três áreas de atuação: (1) contribuições para o metabolismo total do corpo, (2) detoxificação, e (3) excreção de produtos residuais ligados às proteínas e de produtos residuais lipossolúveis. Neste capítulo serão discutidas as características moleculares e estruturais do fígado e do sistema biliar que suprem essas funções, bem como as regulações dessas funções. Embora o fígado contribua de modo decisivo para a manutenção do estado bioquímico total do corpo, não está no escopo deste capítulo uma discussão completa de todas as reações subjacentes. A discussão será restringida às funções hepáticas que se relacionam à fisiologia gastrointestinal.

Funções Metabólicas do Fígado

Os hepatócitos contribuem para o metabolismo dos principais nutrientes: carboidratos, lipídeos e proteínas. Desse modo, o fígado desempenha um importante papel no metabolismo da glicose pelo seu envolvimento na gliconeogênese, uma via metabólica pela qual é produzida glicose a partir de compostos aglicanos (não açúcares ou não carboidratos), como alguns aminoácidos, glicerol e lactato, em glicose. O fígado também armazena glicose como glicogênio em períodos de excesso de glicose (p. ex., período pós-prandial), e depois libera a glicose armazenada para a corrente sanguínea quando necessário. Esse processo é designado como função-tampão de glicose do fígado. Quando a função hepática está comprometida, as concentrações de glicose no sangue podem aumentar excessivamente após a ingestão de carboidratos; de modo inverso,

entre as refeições, pode ser observada a hipoglicemia devido à incapacidade do fígado de participar do metabolismo de carboidratos e da interconversão de um açúcar em outro.

Os hepatócitos participam também no metabolismo dos lipídeos. Essas células são, particularmente, uma fonte rica de enzimas metabólicas envolvidas na oxidação de ácidos graxos para o suprimento energético de outras funções corporais. Os hepatócitos convertem também produtos do metabolismo de carboidratos em lipídeos, que podem ser armazenados no tecido adiposo e sintetizar grandes quantidades de lipoproteínas, colesterol e fosfolipídeos, os dois últimos sendo importantes na biogênese das membranas celulares. Além disso, os hepatócitos convertem uma parte considerável de colesterol sintetizado em ácidos biliares, o que será discutido com mais detalhes neste capítulo.

O fígado desempenha um papel vital no metabolismo de proteínas. O fígado sintetiza todos os aminoácidos não essenciais (veja o [Cap. 30](#)) que não necessitam ser supridos na dieta, além de participar na interconversão e desaminação de aminoácidos, e assim os produtos podem entrar nas vias biossintéticas para a síntese de carboidratos. Com a exceção das imunoglobulinas, o fígado sintetiza quase todas as proteínas presentes no plasma (especialmente a albumina, que determina a pressão oncótica plasmática), bem como a maioria dos fatores de coagulação importantes. Os pacientes com doenças hepáticas podem manifestar edema periférico secundário à hipoalbuminemia, e também são suscetíveis a sangramentos. Finalmente, o fígado é o local crítico para a eliminação da amônia gerada pelo catabolismo proteico. Esse processo é realizado pela conversão de amônia em ureia, que é excretada pelos rins. Os detalhes desse processo serão discutidos posteriormente neste capítulo.

O Fígado e a Detoxificação

O fígado atua como um guardião, limitando a entrada de substâncias tóxicas na corrente sanguínea, e, como um eliminador de resíduos, extraindo produtos metabólicos potencialmente tóxicos produzidos em outras partes do corpo e convertendo-os em formas químicas que podem ser excretadas. O fígado preenche essas funções em parte devido à distribuição incomum do seu suprimento sanguíneo. Ao contrário de todos os outros órgãos, a maior parte do sangue recebido pelo fígado é venoso e é suprido através da veia porta do intestino ([Fig. 32.1](#)). Sendo assim, o fígado está localizado estrategicamente para receber tanto os nutrientes absorvidos como as moléculas absorvidas potencialmente perigosas tais como fármacos e toxinas bacterianas. Dependendo da eficiência com que essas moléculas são extraídas pelos hepatócitos e submetidas ao metabolismo de primeira passagem, pouca ou nenhuma quantidade da substância absorvida pode entrar na circulação sistêmica. Essa é a principal razão pela qual nem todos os agentes farmacêuticos podem atingir concentrações terapêuticas na corrente sanguínea quando administrados por via oral.

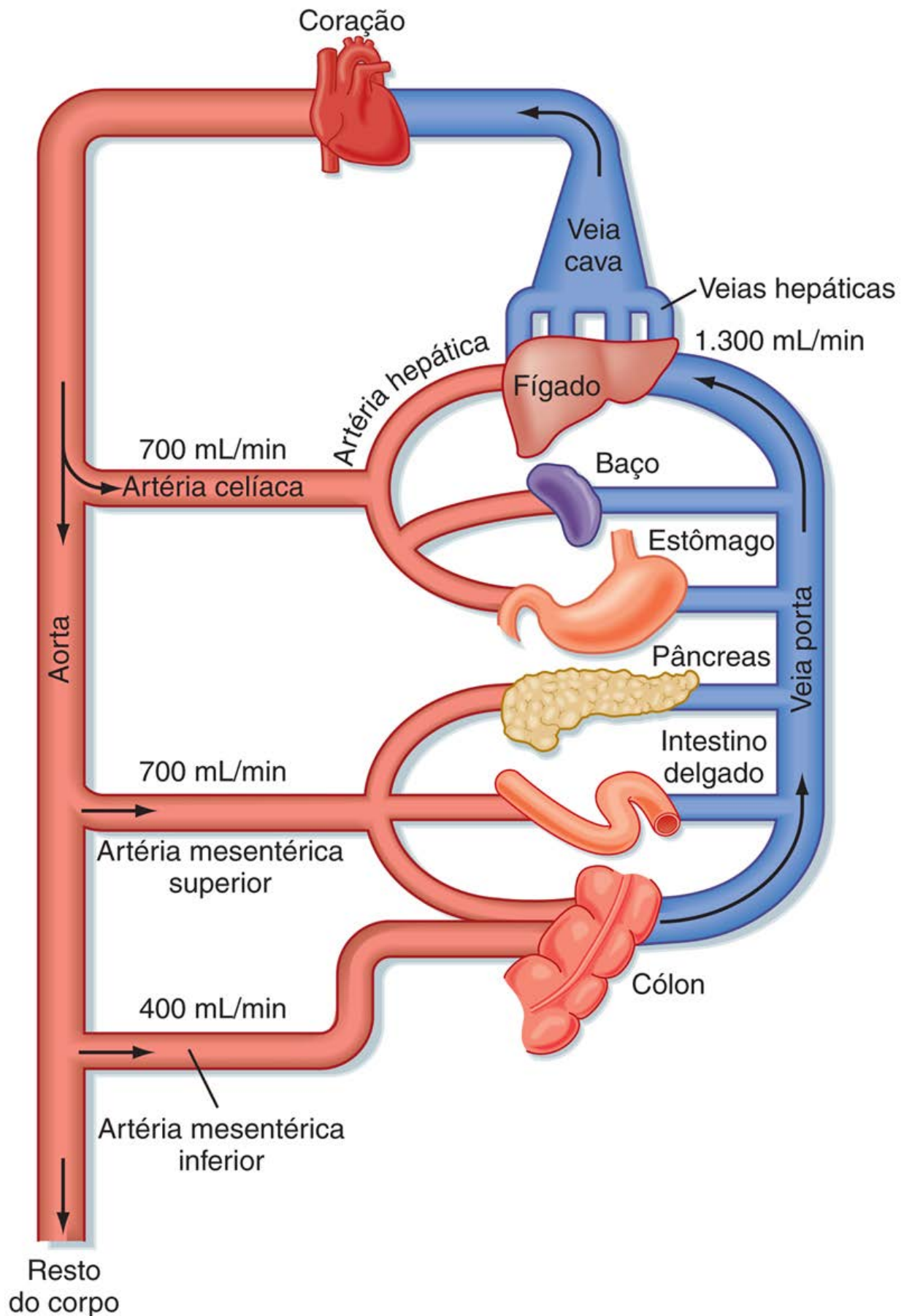


FIG. 32.1 Fluxo sanguíneo típico através da circulação esplâncnica em um adulto em jejum.

O fígado apresenta dois níveis de controle pelos quais remove, metaboliza e detoxifica substâncias originadas da circulação portal. O primeiro desses níveis é o físico. O sangue que entra no fígado percorre entre células da linhagem dos macrófagos, conhecidas como células de Kupffer. Estas são células fagocíticas e particularmente importantes na remoção de material particulado do sangue portal, incluindo as bactérias que podem entrar no sangue a partir do cólon mesmo sob condições normais. O segundo nível de defesa é o bioquímico. Os hepatócitos são dotados com uma ampla variedade de enzimas que modificam as toxinas endógenas e exógenas, e desse modo os produtos ficam geralmente mais solúveis em

água e menos suscetíveis à reabsorção pelo intestino. De uma maneira geral, as reações metabólicas envolvidas são divididas em duas classes. Reações da fase I (oxidação, hidroxilação e outras reações catalisadas pelas enzimas do complexo citocromo P450) seguidas pelas reações da fase II, que conjugam os produtos resultantes com outras moléculas (p. ex., ácido glucurônico, sulfato, aminoácidos, glutathione) para promover sua excreção. Dessa forma, os produtos dessas reações são excretados na bile ou retornam à corrente sanguínea para finalmente serem excretados pelos rins. Adiante neste capítulo, voltaremos a estudar os mecanismos precisos envolvidos na detoxificação de alguns produtos metabólicos residuais importantes.

Papel do Fígado na Excreção

Os rins desempenham um papel importante na excreção de catabólitos hidrossolúveis, conforme discutido na seção sobre fisiologia renal. Somente os catabólitos hidrossolúveis relativamente pequenos podem ser excretados pelo processo de filtração glomerular. No entanto, os catabólitos hidrossolúveis maiores e as moléculas ligadas às proteínas plasmáticas, tais como os metabólitos lipofílicos e xenobióticos, os hormônios esteroides e os metais pesados, não podem ser filtrados pelos glomérulos. Todas essas substâncias são potencialmente nocivas se forem acumuladas e, portanto, deve existir um mecanismo para a excreção das mesmas. Esse mecanismo envolve o fígado, que excreta essas substâncias na bile. Os hepatócitos absorvem essas substâncias com muita afinidade em virtude de uma série de transportadores na membrana basolateral, e posteriormente tais substâncias são metabolizadas ao nível dos microsomas e no citosol (Tabela 32.1). Finalmente, as substâncias destinadas à excreção na bile são exportadas através da membrana canalicular dos hepatócitos por meio de uma gama de diferentes transportadores. As características da bile permitem a solubilização até mesmo das substâncias lipofílicas, que podem então ser excretadas no intestino e finalmente eliminadas do corpo através das fezes.

Tabela 32.1

Transportadores-Chave dos Hepatócitos

Nome	Basolateral	Canalicular	Substrato/Função
NTCP	Sim	Não	Captação de ácidos biliares conjugados
OATP	Sim	Não	Captação de ácidos biliares e xenobióticos
BSEP	Não	Sim	Secreção de ácidos biliares conjugados
MDR3	Não	Sim	Secreção de fosfatidilcolina
MDR1	Não	Sim	Secreção de xenobióticos catiônicos
ABC5/ABC8	Não	Sim	Secreção de colesterol
cMOAT/MRP2	Não	Sim	Secreção de ácido litocólico sulfatado e bilirrubina conjugada

Características Estruturais do Fígado e do Sistema Biliar

Os hepatócitos, o principal tipo celular no fígado, estão dispostos em cordões anastomosados que formam placas ao redor das quais circulam grandes volumes de sangue (Fig. 32.2). O fígado recebe um fluxo elevado de sangue que é desproporcional à sua massa, o que garante aos hepatócitos o recebimento de grandes quantidades de O₂ e nutrientes. Durante o repouso, os hepatócitos recebem mais de 70% de seu suprimento sanguíneo através da veia porta (aumentando para mais de 90% no período pós-prandial).

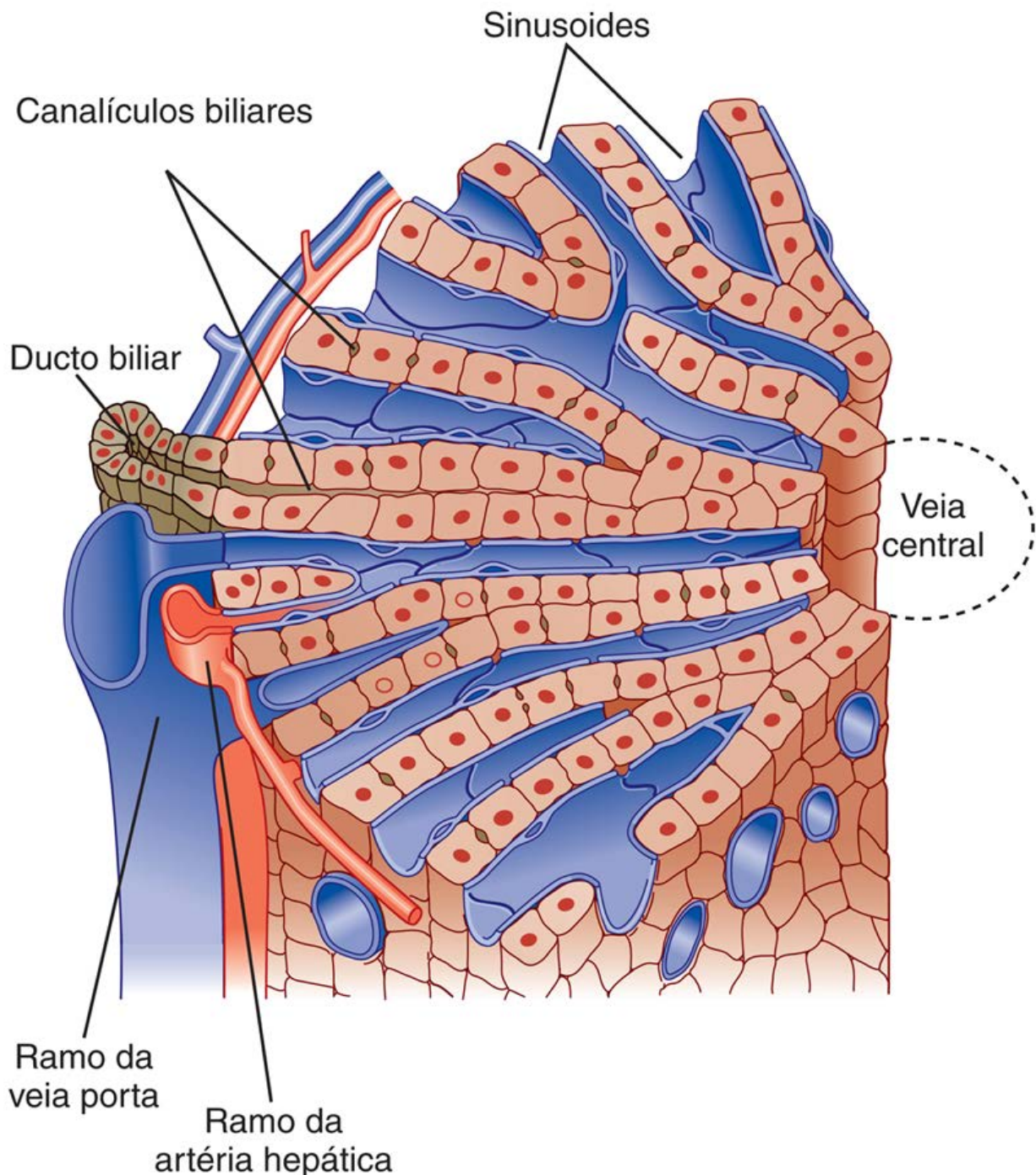


FIG. 32.2 Representação diagramática de um lóbulo hepático. As placas de hepatócitos estão dispostas radialmente em torno de uma veia central. Os ramos da veia porta e a artéria hepática estão localizados na periferia do lóbulo e formam a “triade portal” juntamente com o ducto biliar. O sangue da veia porta e da artéria hepática passa ao redor dos hepatócitos através dos sinusoides antes de drenar para a veia central. (Modificado de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. 10ª ed. Philadelphia: Saunders; 1975.)

As placas de hepatócitos que constituem o parênquima hepático são supridas por um conjunto de sinusoides, que são cavidades de baixa resistência que recebem sangue dos ramos da veia porta e da artéria hepática. Os sinusoides são diferentes dos capilares encontrados em outros órgãos. Durante o jejum, muitos sinusoides são colapsados, mas podem ser recrutados gradualmente quando o fluxo sanguíneo portal aumenta durante o período após uma refeição, e os nutrientes absorvidos são transportados para o fígado. A baixa resistência das cavidades sinusoides faz que o fluxo sanguíneo através do fígado possa aumentar de forma considerável sem um aumento simultâneo na pressão. Eventualmente, o sangue drena para os ramos centrais da veia hepática.

Os sinusoides também são incomuns no que se refere às células endoteliais que revestem suas paredes (Fig. 32.3). As células endoteliais hepáticas contêm aberturas especializadas conhecidas como fenestrações, sendo amplas o suficiente para permitir a passagem de moléculas tão grandes como as de albumina. As células endoteliais sinusoidais também não possuem membrana basal, que de outra forma poderia representar uma barreira para a difusão. Essas características permitem o acesso de substâncias ligadas à albumina aos hepatócitos, que eventualmente irão absorvê-las. Os sinusoides contêm também células de Kupffer. Abaixo do endotélio sinusoidal e separando o endotélio dos hepatócitos, encontra-se uma camada fina de tecido conjuntivo frouxo denominada espaço de Disse, que, num indivíduo saudável, também oferece pouca resistência ao movimento de moléculas, mesmo as tão grandes como as da albumina. O espaço de Disse é inclusive o

local de outro importante tipo de célula hepática, a célula estrelada. As células estreladas servem como sítios de armazenamento para retinoides e, além disso, são a origem dos principais fatores de crescimento para os hepatócitos. Em condições anormais, as células estreladas são ativadas para sintetizar grandes quantidades de colágeno, o que contribui para a disfunção hepática.

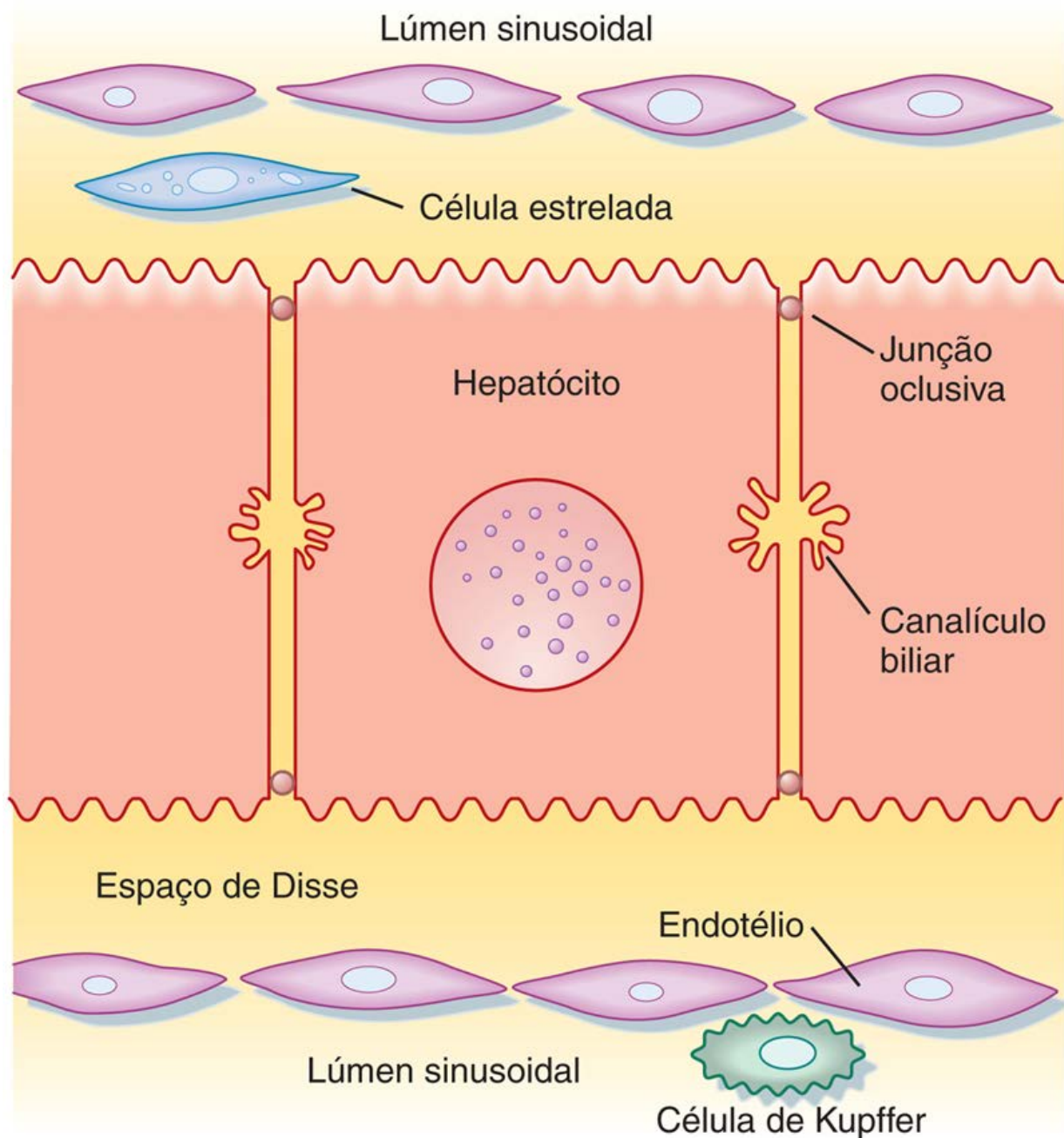


FIG. 32.3 Inter-relações dos principais tipos celulares no fígado.



Na clínica

Se no fígado (especialmente em seus sinusoides) a circulação estiver comprimida pela presença de tecido fibroso (fibrose), o fígado perde a capacidade de ajustar o aumento no fluxo sanguíneo que ocorre após as refeições sem sofrer aumento simultâneo na pressão. Por causa das fenestrações, a albumina escapa da circulação e o fluido rico em albumina vaza da superfície do fígado para a cavidade abdominal, onde sobrepõe a drenagem linfática. Essa condição é conhecida como ascite, e ela causa um aumento considerável na cintura de muitos pacientes com doença hepática. Conforme a pressão no fígado aumenta, formam-se novos vasos sanguíneos colaterais na tentativa de contornar a obstrução e reduzir a hipertensão portal. Alguns desses vasos dirigem-se às estruturas abdominais e, por terem paredes delgadas e fracas, são suscetíveis a rupturas. Um exemplo específico é a formação de colaterais de alta pressão que se dirigem para o esôfago e que podem se transformar em varizes que sangram no lúmen desse órgão. O sangramento no lúmen esofágico é de difícil controle, por isso é considerado uma emergência médica. Além disso, mesmo na ausência

de sangramentos, a formação de vasos sanguíneos desvia a restante capacidade metabólica do fígado, o que eleva os níveis de toxinas, como a amônia, que podem desencadear efeitos adversos em outras partes do corpo.



Na clínica

As infecções do fígado por determinados vírus ou pela exposição excessiva a substâncias tóxicas como o álcool eliminam os hepatócitos e ativam as células estreladas hepáticas, que sintetizam quantidades excessivas de colágeno, resultando na aparência histológica de fibrose. Se a agressão for crônica, eventualmente a fibrose pode tornar-se irreversível, uma condição conhecida como cirrose. As áreas fibróticas cicatrizadas expulsam a massa de hepatócitos, reduzindo desse modo a capacidade de síntese, metabolismo e excreção do fígado. As massas fibróticas pressionam os sinusoides e impedem sua expansão quando o fluxo sanguíneo portal para o fígado aumenta durante o período pós-prandial. Pode ocorrer o desenvolvimento de edema em pacientes com lesão hepática crônica como resultado dos níveis reduzidos de albumina no sangue, e a ascite pode então surgir com o acúmulo de fluido na cavidade peritoneal secundário ao aumento da pressão portal. Eventualmente, o acúmulo de substâncias tóxicas na corrente sanguínea pode levar à icterícia, prurido e complicações neurológicas. Quando o comprometimento das funções hepáticas ultrapassa um determinado grau, o transplante do fígado passa a ser o único tratamento eficaz.

Os hepatócitos são também o ponto de origem para o sistema biliar. Embora os hepatócitos sejam considerados como células epiteliais com membranas basolaterais e apicais, a disposição espacial desses dois domínios celulares difere do posicionamento observado no epitélio colunar simples, tal como aquele que reveste o trato gastrointestinal. Em vez disso, no fígado, a superfície apical dos hepatócitos ocupa apenas uma pequena fração da membrana celular, e as membranas apicais das células adjacentes opõem-se umas às outras para formar um canal entre elas conhecido como canalículo (Fig. 32.3). O papel dos canalículos é drenar a bile produzida no fígado para o interior de ductulos biliares, que são revestidos por células epiteliais colunares do tipo clássico conhecidas como colangiócitos. Finalmente, os ductulos biliares drenam para os grandes ductos biliares que se agregam nos ductos hepáticos direito e esquerdo para permitir a saída da bile do fígado. Esses últimos ductos, por sua vez, formam o ducto hepático comum, de onde a bile pode fluir para o interior da vesícula biliar (através do ducto cístico) ou para o intestino (através do ducto biliar comum; Fig. 32.4) dependendo das relações de pressão vigentes.

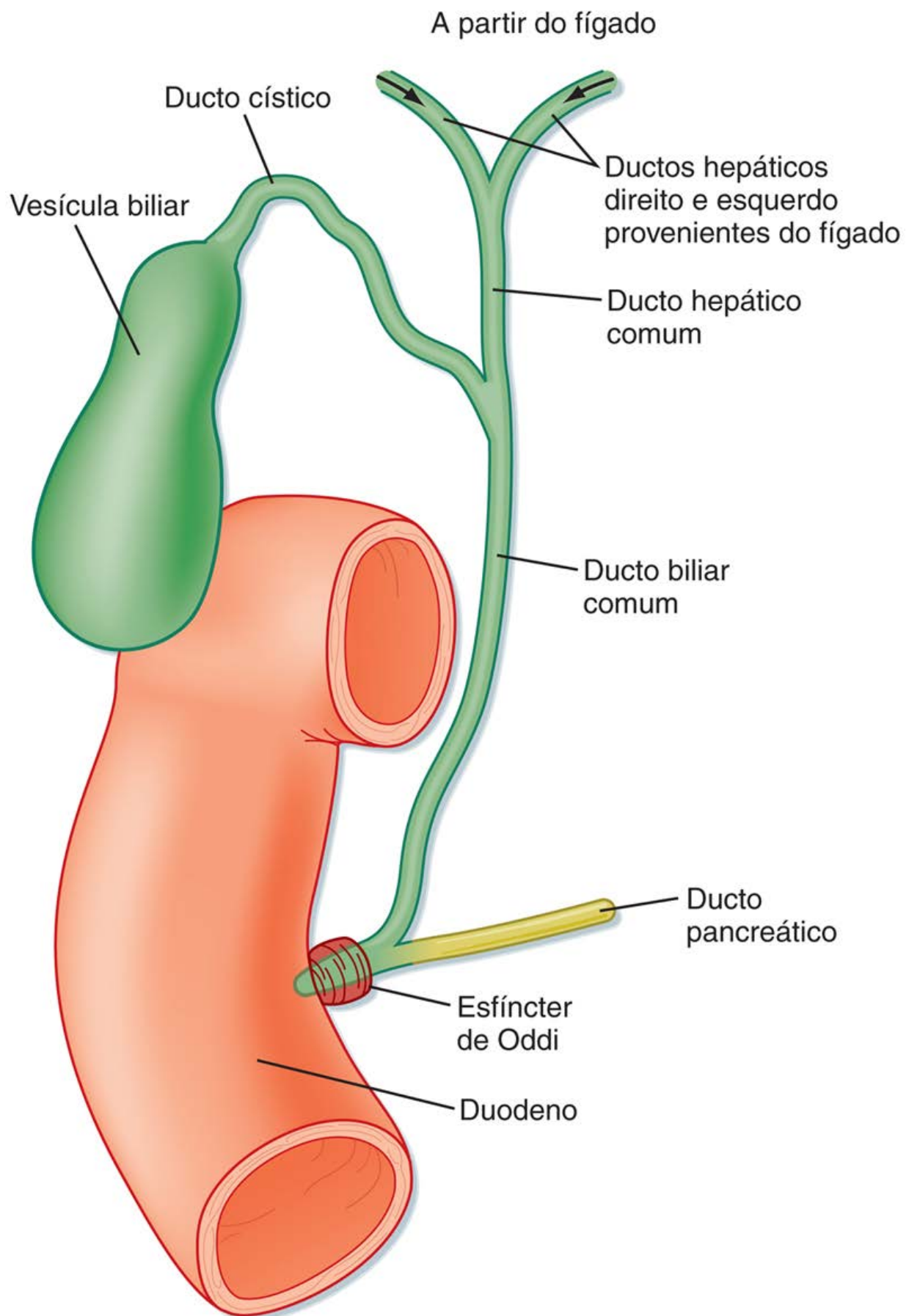


FIG. 32.4 Anatomia funcional do sistema biliar.

Existe outra característica da organização estrutural do fígado que se destaca por sua importância clínica. Os ramos da veia hepática, da artéria hepática e dos ductos biliares cursam em paralelo pela chamada tríade hepática. Os hepatócitos posicionados mais próximos dessa tríade são designados como periportais, ou hepatócitos da zona 1, e apresentam o maior suprimento de oxigênio e nutrientes. Por outro lado, os hepatócitos posicionados mais próximos dos ramos da veia hepática são denominados pericentrais, ou hepatócitos da zona 3. Estas últimas células são mais sensíveis à isquemia, enquanto as primeiras são mais sensíveis à lesão oxidativa. Desse modo, a localização das células danificadas na biópsia pode fornecer

indícios para uma determinada causa de lesão hepática. As células da zona 1 são mais ativas nas funções de detoxificação em circunstâncias normais, porém as células da zona 2 (intermediária entre as zonas 1 e 3) e as células da zona 3 podem ser recrutadas progressivamente nos casos de doença hepática. Em contrapartida, as células da zona 3 são consideradas mais ativas na síntese dos ácidos biliares.

Formação e Secreção da Bile

A bile é o fluido excretor do fígado que desempenha um papel importante na digestão de lipídeos. A formação da bile começa nos hepatócitos, que transportam ativamente solutos para os canalículos biliares através de suas membranas apicais. A bile é uma solução micelar na qual os principais solutos são os ácidos biliares, a fosfatidilcolina e o colesterol em uma proporção aproximada de 10:3:1, respectivamente. A secreção desses solutos direciona o movimento simultâneo de água e eletrólitos através das junções oclusivas que ligam os hepatócitos adjacentes para formar a bile canalicular. A maior parte do fluxo biliar é direcionada pela secreção dos ácidos biliares através da membrana apical dos hepatócitos por meio de um transportador de adenosina trifosfatase (ATPase) conhecido como bomba de exportação de sais biliares (BESB; Tabela 32.1). A composição do fluido resultante pode ser modificada novamente à medida que esse líquido flui através dos ductos biliares (resultando na bile hepática), e ainda ocorre uma nova modificação no armazenamento na vesícula biliar (bile da vesícula biliar). Finalmente, a bile torna-se uma solução concentrada de detergentes biológicos que auxiliam na solubilização dos produtos da digestão de lipídeos no ambiente aquoso do lúmen intestinal, aumentando, assim, a taxa em que os lipídeos são transferidos para a superfície epitelial absorviva. Esse processo serve também como um meio pelo qual os produtos de resíduos metabólicos são exportados do corpo.



Ao nível celular

Embora raras, uma variedade de síndromes familiares que são manifestadas como colestase progressiva nos ensinou muito sobre a natureza molecular dos transportadores que liberam componentes da bile nos canalículos. Por exemplo, a colestase intra-hepática familiar progressiva do tipo II (PFIC II) foi mapeada para uma mutação na BESB que resulta em uma ausência quase total de ácidos biliares na bile. A colestase desenvolve-se em pacientes com esse distúrbio, porém eles apresentam evidências relativamente pequenas ou nenhum indício de lesão do ducto biliar. Por outro lado, a PFIC do tipo III é a forma de doença mais agressiva, na qual a colestase é acompanhada por aumentos precoces na γ -glutamyl transpeptidase circulante. A responsável molecular é uma mutação que eliminou a expressão da proteína resistente a vários medicamentos do tipo 3 (MDR3). Na ausência desse transportador, a fosfatidilcolina não é mais capaz de entrar na bile, demonstrando desse modo a importância desse lipídeo na proteção dos colangiócitos dos efeitos prejudiciais dos ácidos biliares, já que não é possível formar micelas mistas na ausência da fosfatidilcolina.

Síntese dos Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são produzidos pelos hepatócitos como produtos finais do metabolismo do colesterol. O colesterol é metabolizado seletivamente por várias enzimas que resultam na formação de ácido biliar (Fig. 32.5). A etapa inicial e limitante da via é a inclusão de um grupo hidroxila na posição 7 do núcleo esteroide pela ação da enzima colesterol 7 α -hidroxilase. Em seguida, a cadeia lateral do produto dessa reação é encurtada e, pela ação da C27 desidroxilase, sofre a adição de um grupo carboxila, dando origem ao ácido quenodesoxicólico, um ácido biliar com duas hidroxilas. Alternativamente, o produto é hidroxilado novamente na posição 12 e, em seguida, pela ação da C27 desidroxilase, dá origem ao ácido cólico, um ácido biliar com três hidroxilas. A síntese dos ácidos biliares pode ser suprarregulada ou infrarregulada (regulada a maior ou a menor, respectivamente), dependendo das necessidades do corpo (Fig. 32.6). Por exemplo, se os níveis dos ácidos biliares estiverem reduzidos no fluxo sanguíneo para o fígado, a síntese pode ser aumentada em até 10 vezes. Por outro lado, o fornecimento de ácidos biliares suprime profundamente a nova síntese de ácidos biliares pelos hepatócitos. Os mecanismos que controlam essas alterações na síntese dos ácidos biliares relacionam-se com as mudanças na expressão das enzimas envolvidas. Os ácidos biliares ativam uma ampla variedade de receptores nas superfícies celulares e de receptores nucleares nos hepatócitos, conduzindo finalmente para a ativação de fatores de transcrição específicos que regulam a grande quantidade de enzimas.

Principais ácidos biliares

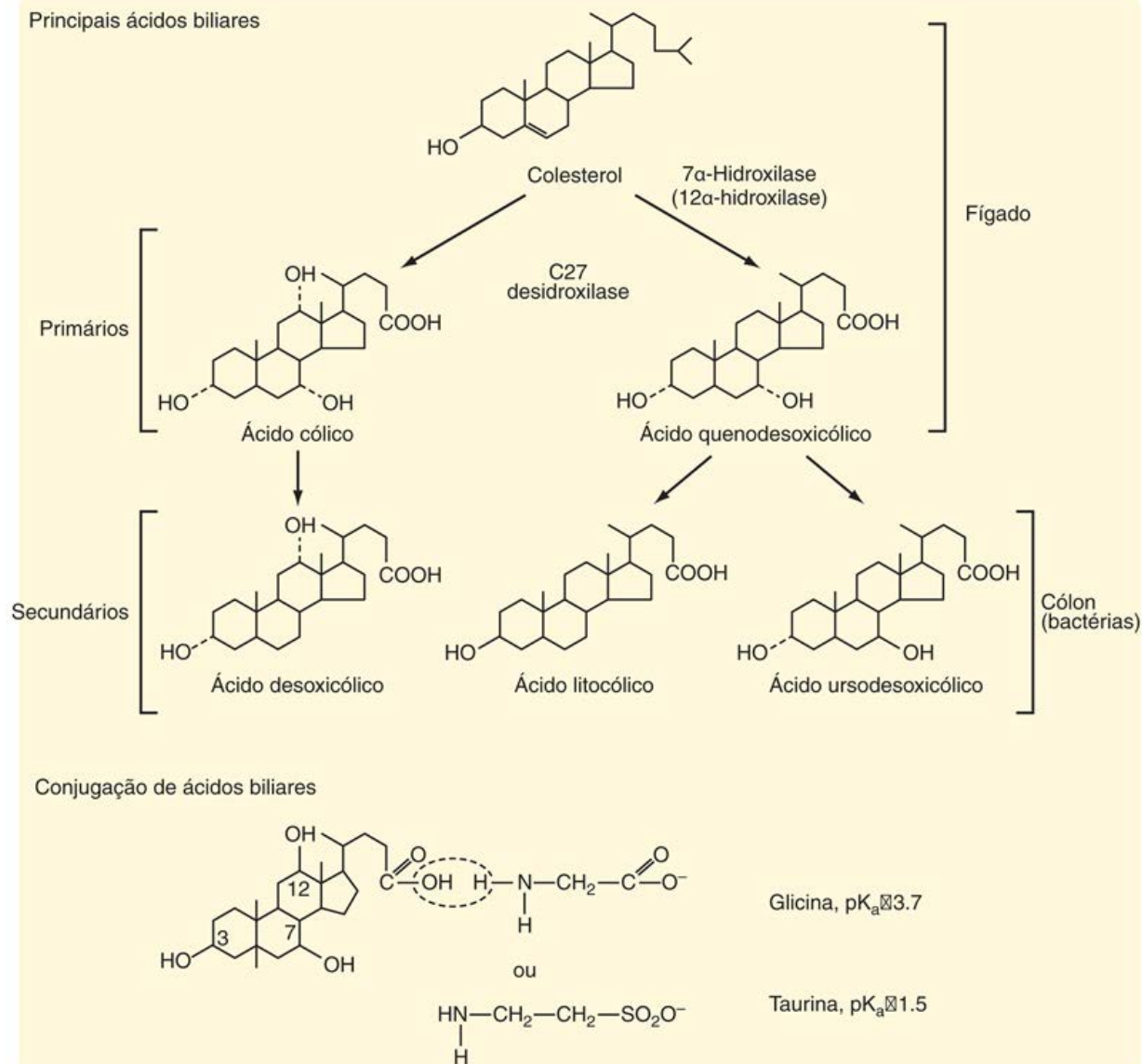


FIG. 32.5 Estruturas dos principais ácidos biliares primários e secundários. Os ácidos biliares primários são sintetizados no fígado. Os ácidos biliares secundários são produzidos quando as bactérias intestinais atuam nos ácidos biliares primários. Na parte inferior da figura, é apresentada a conjugação de ácido cólico com glicina ou taurina.

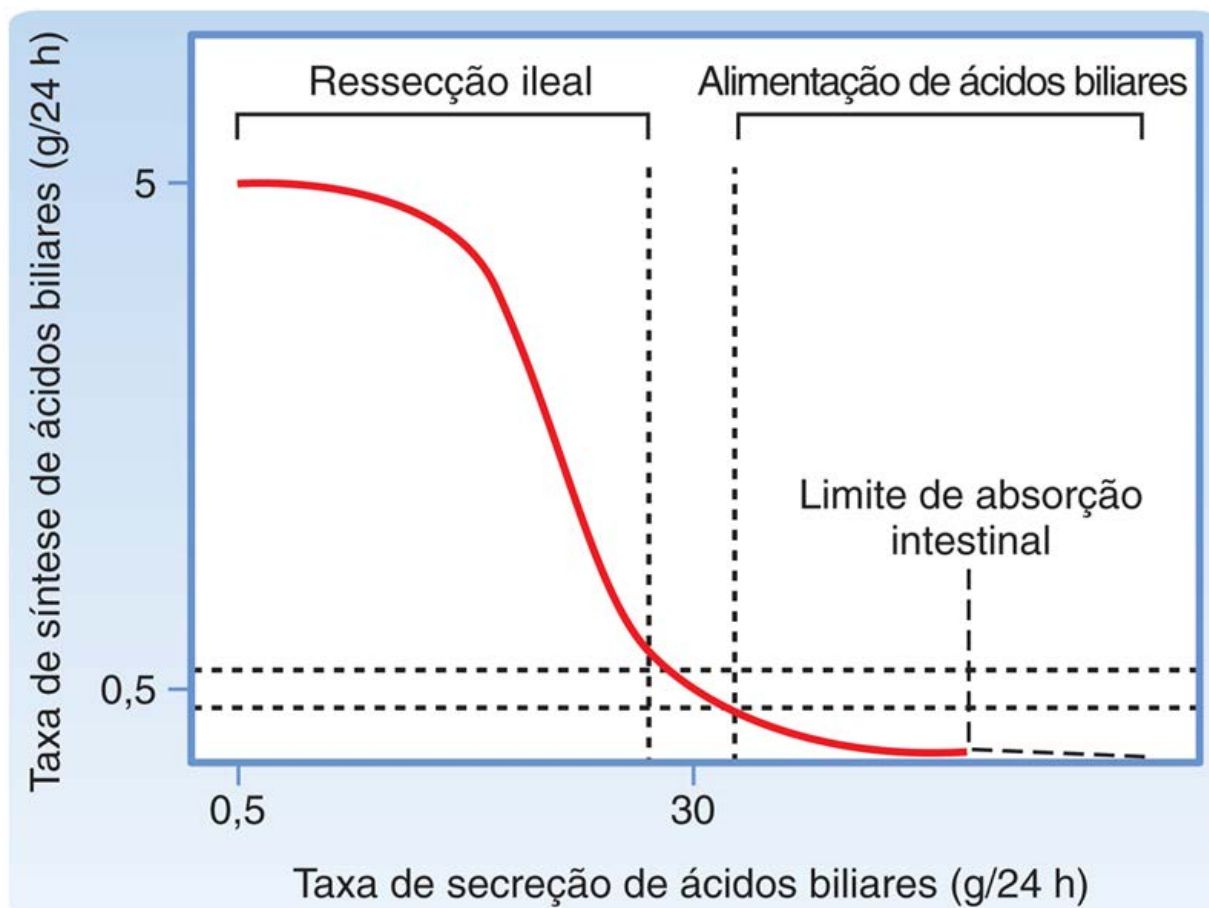


FIG. 32.6 Relação entre as taxas de síntese e secreção de ácidos biliares. A taxa de secreção de ácidos biliares normalmente perfaz uma média de 30 g/24 h, enquanto a taxa de síntese apresenta uma média de 0,5 g/24 h. Os pares de linhas tracejadas horizontais e verticais mostram a variação normal da secreção e da síntese de ácidos biliares, respectivamente. O aumento da secreção (simulado por ingestão de ácidos biliares) aumenta a taxa de retorno dos ácidos biliares para o fígado através do sangue portal, exercendo uma retroalimentação negativa sobre a síntese. Em contrapartida, a interrupção da circulação êntero-hepática, como após uma ressecção ileal, pode aumentar a síntese para valores 10 vezes mais elevados do que os parâmetros normais. (De Carey MC, Cahalane MJ. In: Arias IM et al. [eds]. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 2ª ed. New York: Raven Press; 1988.)

O ácido quenodesoxicólico e o ácido cólico são definidos como ácidos biliares primários porque são sintetizados pelos hepatócitos (Fig. 32.5). No entanto, esses ácidos podem ser metabolizados no lúmen colônico por enzimas bacterianas para produzir os ácidos ursodesoxicólico e desoxicólico, respectivamente. O ácido quenodesoxicólico é convertido também pelas enzimas bacterianas para formar o ácido litocólico, que é relativamente citotóxico. Coletivamente, esses três produtos do metabolismo bacteriano são designados como ácidos biliares secundários. Uma importante modificação bioquímica adicional ocorre nos ácidos biliares primários e secundários nos hepatócitos (Fig. 32.5). Essas moléculas são conjugadas com a glicina ou a taurina, que diminuem de forma significativa sua pK_a . O resultado é que os ácidos biliares conjugados são quase totalmente ionizados no pH que prevalece no lúmen do intestino delgado, e, portanto, não podem atravessar de forma passiva as membranas celulares. Por consequência, os ácidos biliares conjugados são retidos no lúmen intestinal até que sejam absorvidos ativamente no íleo terminal por meio do transportador apical de sais biliares dependente de sódio (asbt). Os ácidos biliares conjugados que escapam dessa etapa de captação são desconjugados por enzimas bacterianas no cólon, e as formas não conjugadas resultantes são reabsorvidas passivamente através do epitélio colônico porque elas não têm mais carga.

Aspectos Hepáticos da Circulação Êntero-Hepática dos Ácidos Biliares

Os ácidos biliares auxiliam na digestão e na absorção de lipídeos atuando como detergentes em vez de enzimas, e, portanto, é necessária uma massa significativa dessas moléculas para solubilizar todos os lipídeos da dieta. Pela circulação êntero-hepática, os ácidos biliares conjugados que foram reabsorvidos ativamente passam através do sangue portal de volta para os hepatócitos, onde são eficientemente captados pelos transportadores basolaterais que podem ser dependentes ou independentes de Na^+ (Tabela 32.1). De modo semelhante, os ácidos biliares que são desconjugados no cólon retornam também para os hepatócitos, onde são reconjugados para serem secretados na bile. Assim, é produzida uma reserva de ácidos biliares primários e secundários, e a síntese diária corresponde a uma pequena parte (aproximadamente 10% por dia ou 200-400 mg) que escapa da captação e é perdida nas fezes (Fig. 32.7). A única exceção a essa regra é o ácido litocólico, que preferencialmente passa por sulfatação no hepatócito, em vez de ser conjugado com a glicina ou a taurina. A maior parte dos conjugados sulfatados é eliminada do corpo após cada refeição, pois esses conjugados não são substratos para o asbt, evitando, assim, o acúmulo de moléculas potencialmente tóxicas.

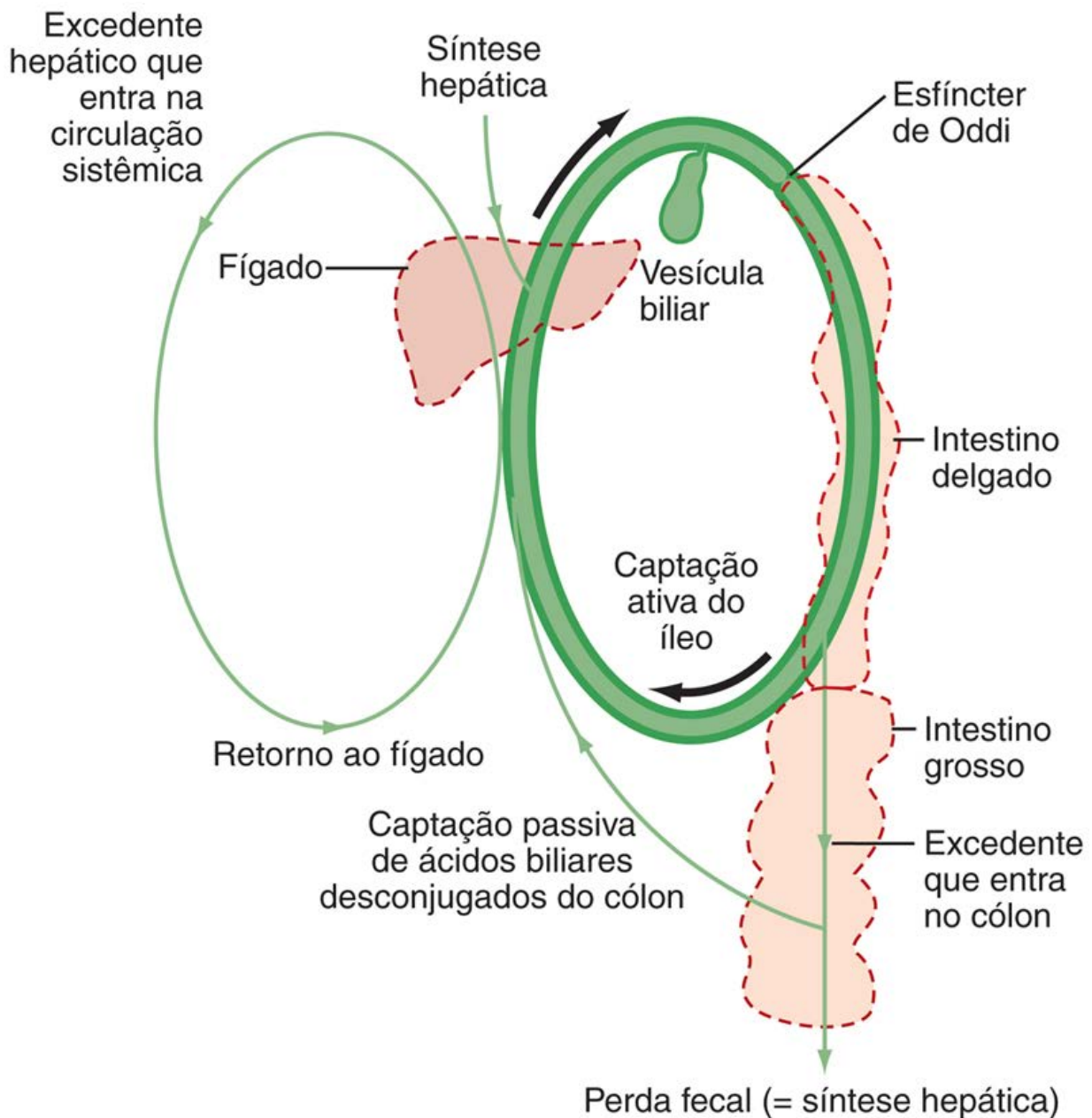


FIG. 32.7 Quantidades relativas de ácidos biliares em diferentes reservatórios do corpo e da circulação entero-hepática. As quantidades relativas são indicadas pela largura das linhas verdes. Desse modo, a figura mostra que a maior parte do reservatório de ácidos biliares circula entre o fígado, a vesícula biliar e o intestino delgado, em vez de estar na circulação sistêmica.

Alguns comentários devem ser feitos sobre o papel dos ácidos biliares na homeostasia corporal do colesterol. O reservatório de colesterol presente no corpo reflete sua síntese diária, bem como o componente relativamente menor originado da captação alimentar ineficiente, contrabalançada pela quantidade perdida que, nos indivíduos saudáveis, ocorre apenas pela bile (Fig. 32.8). O colesterol pode ser excretado em duas formas: como molécula nativa ou após sua conversão em ácidos biliares. Apesar da reciclagem entero-hepática, a segunda forma é responsável por até um terço do colesterol excretado por dia. Portanto, uma estratégia para tratar a hipercolesterolemia é interromper a circulação entero-hepática dos ácidos biliares, que conduz ao aumento da conversão de colesterol em ácidos biliares; assim, os ácidos biliares são eliminados do corpo através das fezes.

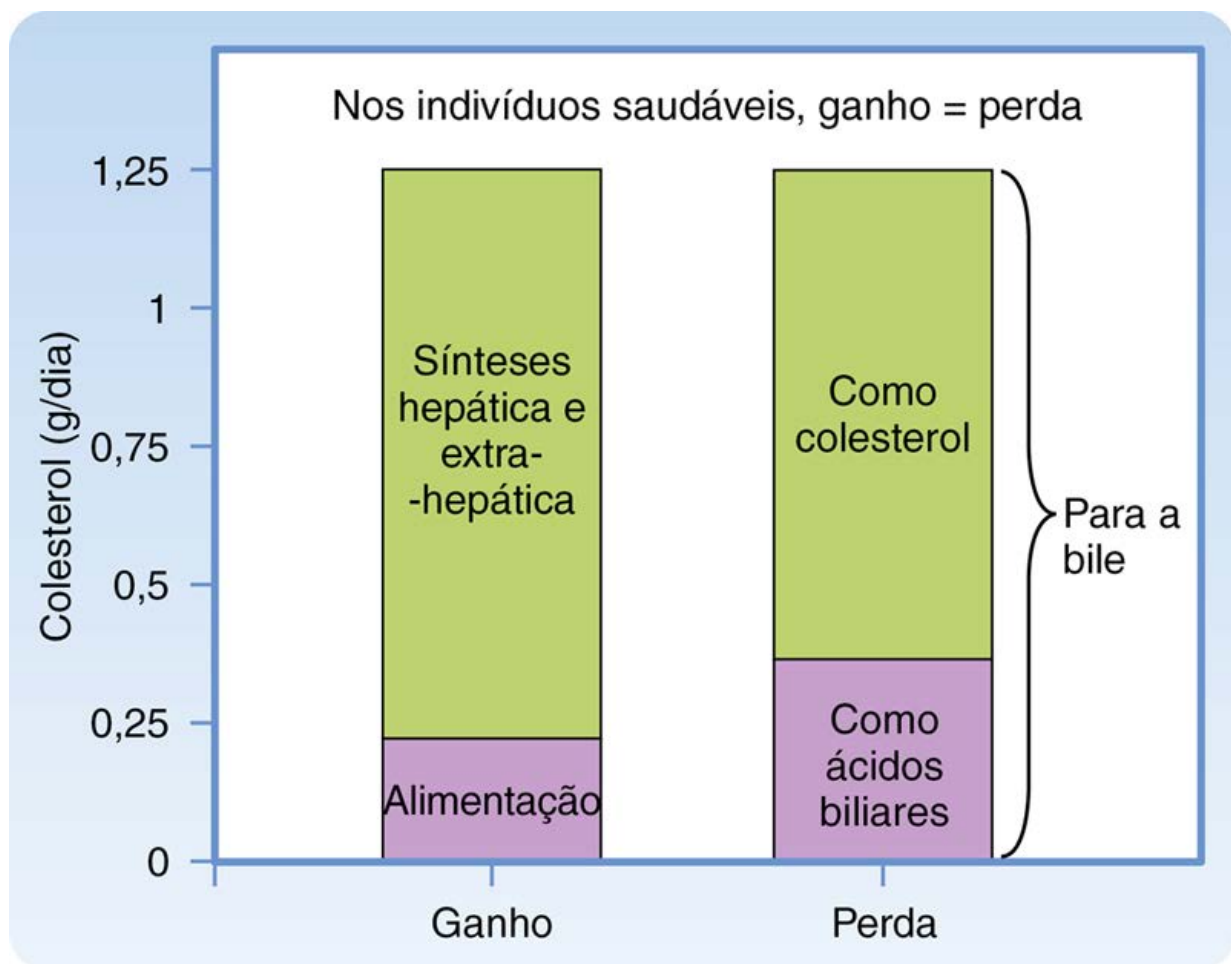


FIG. 32.8 Equilíbrio diário do colesterol em um adulto saudável.

Outros Componentes da Bile

Conforme observado anteriormente, a bile também contém colesterol e fosfatidilcolina. O transporte do colesterol através da membrana canalicular é mediado, pelo menos em parte, por um heterodímero dos transportadores ativos, discutidos no [Capítulo 30](#), que participam do efluxo de colesterol pelas células epiteliais do intestino delgado, ou seja, os transportadores designados como ABC G5 e ABC G8 ([Tabela 32.1](#)). A fosfatidilcolina provém do folheto interno da membrana canalicular e é especificamente “lançada” através da membrana por outro transportador da família ABC denominado proteína resistente a vários medicamentos do tipo 3 (MDR3). Além disso, como as micelas mistas compostas de ácidos biliares, fosfatidilcolina e colesterol são osmoticamente ativas e as junções oclusivas que unem os hepatócitos adjacentes não bloqueiam completamente a passagem de substâncias, a água e outros solutos do plasma (p. ex., Ca^{++} , glicose, glutatona, aminoácidos e ureia) são arrastados para o lúmen canalicular em concentrações que se aproximam daquelas observadas no plasma ([Fig. 32.9](#)). Finalmente, a bilirrubina conjugada, que é hidrossolúvel, e vários ânions e cátions orgânicos, que se originam de metabólitos endógenos e xenobióticos, são secretados na bile através da membrana apical do hepatócito.

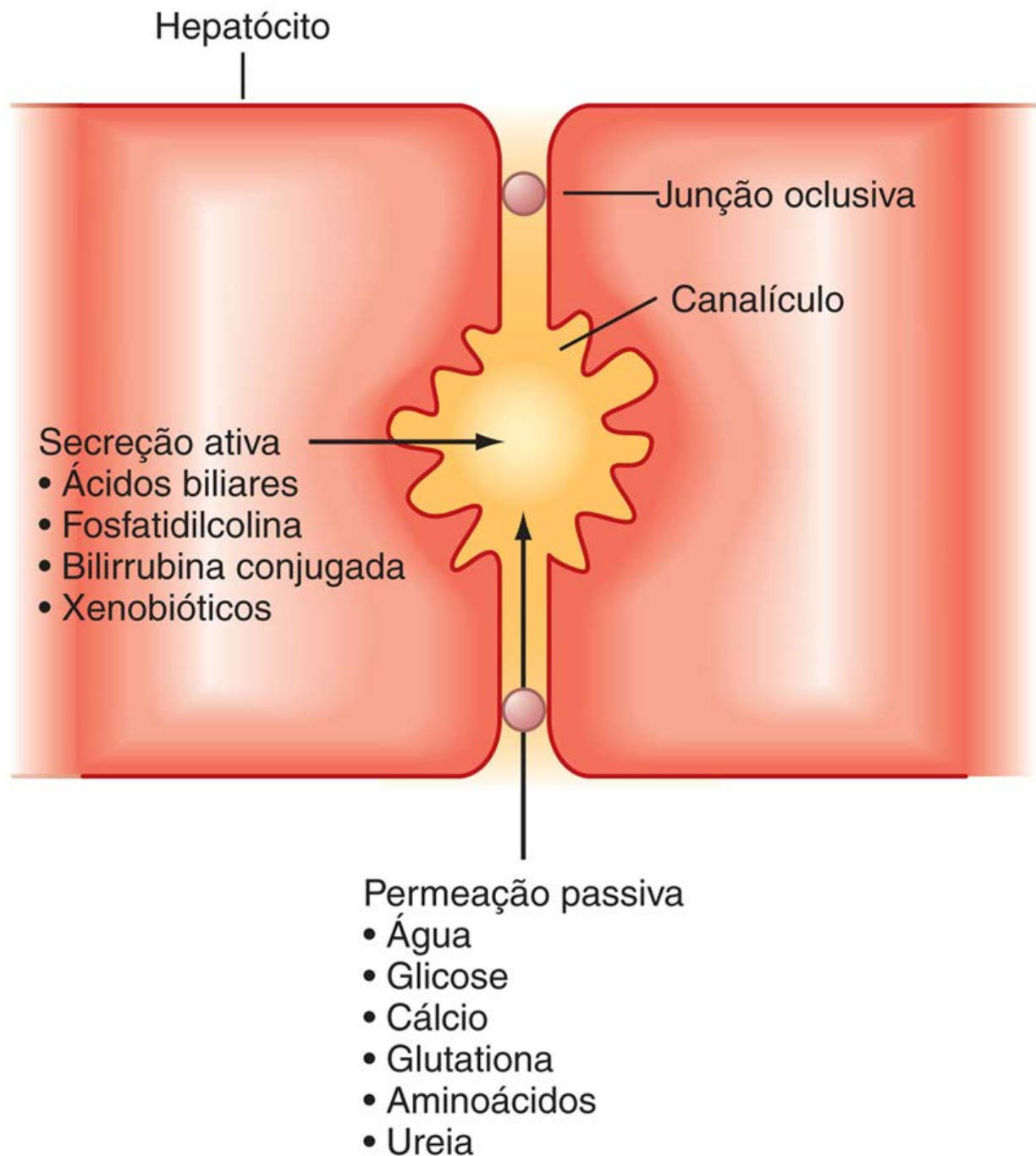


FIG. 32.9 Vias de entrada dos solutos na bile. (Modificado de Barrett KE. Gastrointestinal Physiology. New York: McGraw-Hill; 2006.)

Modificação da Bile nos Dúctulos

Os colangiócitos que revestem os ductos biliares são designados especificamente para modificar a composição da bile (Fig. 32.10). Os solutos úteis (p. ex., glicose e aminoácidos) são recuperados pela atividade de transportadores específicos. Os íons cloreto na bile também são trocados por íons HCO_3^- , tornando a bile ligeiramente alcalina e reduzindo o risco de precipitação de Ca^{++} . A glutathione é decomposta na superfície dos colangiócitos em seus aminoácidos constituintes pela enzima γ -glutamyl transpeptidase (GGT), e os produtos são reabsorvidos. Em conjunto com a ingestão de uma refeição, a bile também é diluída nesse local em resposta a hormônios como a secretina, que aumenta a secreção de HCO_3^- e estimula a inserção de canais de água (aquaporinas) na membrana apical dos colangiócitos. Desse modo, o fluxo biliar aumenta durante o período pós-prandial, quando os ácidos biliares são necessários para ajudar na assimilação dos lipídeos.

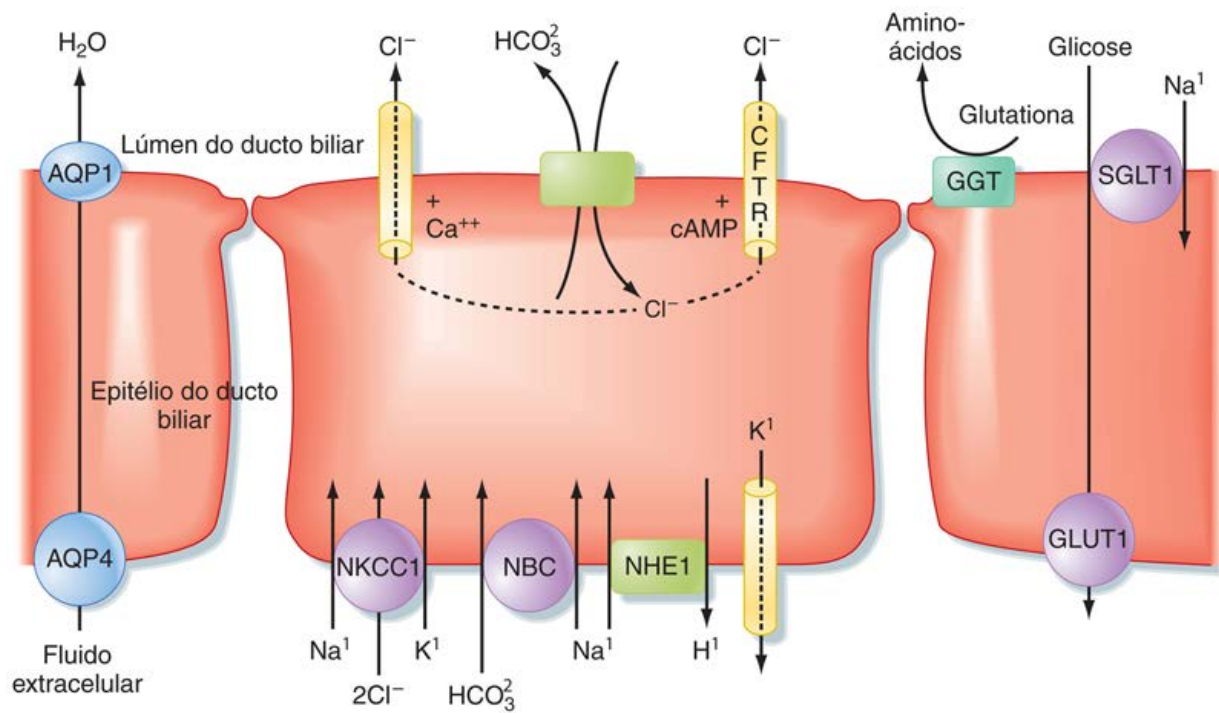


FIG. 32.10 Os principais processos de transporte de colangiócitos que secretam um fluido rico em alcalinidade e recuperam substâncias úteis. AQP, aquaporina; CFTR, regulador da condutância transmembrana na fibrose cística; GGT, o-glutamil transpeptidase; NKCC1, cotransportador de cloreto, 2 sódio/potássio do tipo 1; NBC, cotransportador de sódio/bicarbonato; NHE1, trocador de sódio/hidrogênio do tipo 1; SGLT-1, cotransportador de sódio/glicose do tipo 1; GLUT1, transportador de glicose do tipo 1.

O Papel da Vesícula Biliar

Finalmente, a bile entra nos ductos e é conduzida para o intestino. Entretanto, no período entre as refeições, o fluxo é bloqueado pela constrição do esfíncter de Oddi e então a bile é redirecionada para a vesícula biliar. A vesícula é um saco muscular revestido com células epiteliais de alta resistência. Durante o armazenamento na vesícula biliar, a bile torna-se concentrada devido à reabsorção ativa de íons de sódio em troca de prótons, e os ácidos biliares, como os principais ânions, são grandes demais para sair através das junções oclusivas do epitélio da vesícula biliar (Fig. 32.11). No entanto, embora a concentração de ácidos biliares possa aumentar em mais de 10 vezes, a bile permanece isotônica porque cada micela age como uma única partícula osmoticamente ativa. Quaisquer monômeros adicionais de ácido biliar que se tornam disponíveis em consequência da concentração são incorporados imediatamente às micelas mistas preexistentes. Esse fato reduz também em algum grau o risco de precipitação de colesterol na bile. Entretanto, o colesterol apresenta-se supersaturado na bile de muitos adultos, normalmente com a precipitação sendo inibida pela presença de proteínas antinucleantes. O armazenamento prolongado de bile aumenta a probabilidade da ocorrência de nucleação, uma boa razão para não pular o café da manhã, o que talvez possa explicar o motivo pelo qual os distúrbios da vesícula biliar são relativamente prevalentes entre os humanos.

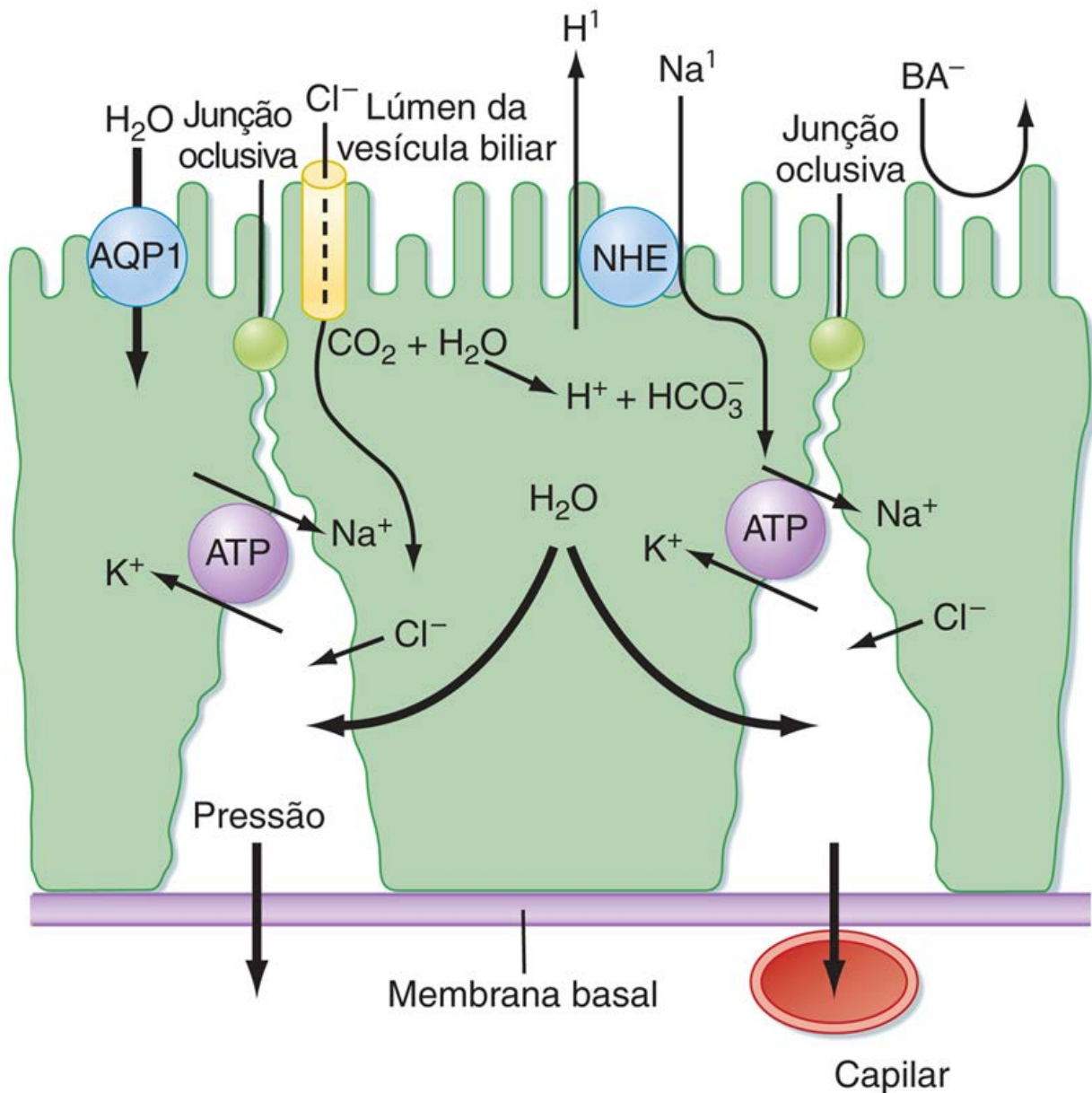


FIG. 32.11 Mecanismos responsáveis pela concentração de bile durante o armazenamento na vesícula biliar. NHE, trocador de sódio/hidrogênio; BA^- , ânions de ácidos biliares; AQP1, aquaporina do tipo 1.

A bile é secretada pela vesícula biliar em resposta aos sinais que simultaneamente relaxam o esfíncter de Oddi e contraem a musculatura lisa que envolve externamente o epitélio da vesícula biliar (Fig. 32.12). Um mediador fundamental dessa resposta é a colecistocinina. Além disso, é provável que os reflexos neurais intrínsecos e as vias vagais, algumas estimuladas pela capacidade da colecistocinina em se ligar aos aferentes vagais, contribuam também para a contração da vesícula biliar. O resultado final é a ejeção de bile concentrada para o lúmen do duodeno, onde as micelas mistas podem auxiliar na captação de lipídeos. Desse modo, quando não forem mais necessários, os ácidos são recuperados e reintroduzidos na circulação êntero-hepática para iniciar o ciclo novamente. No entanto, os outros componentes da bile são amplamente eliminados nas fezes, possibilitando, assim, a sua excreção do corpo.

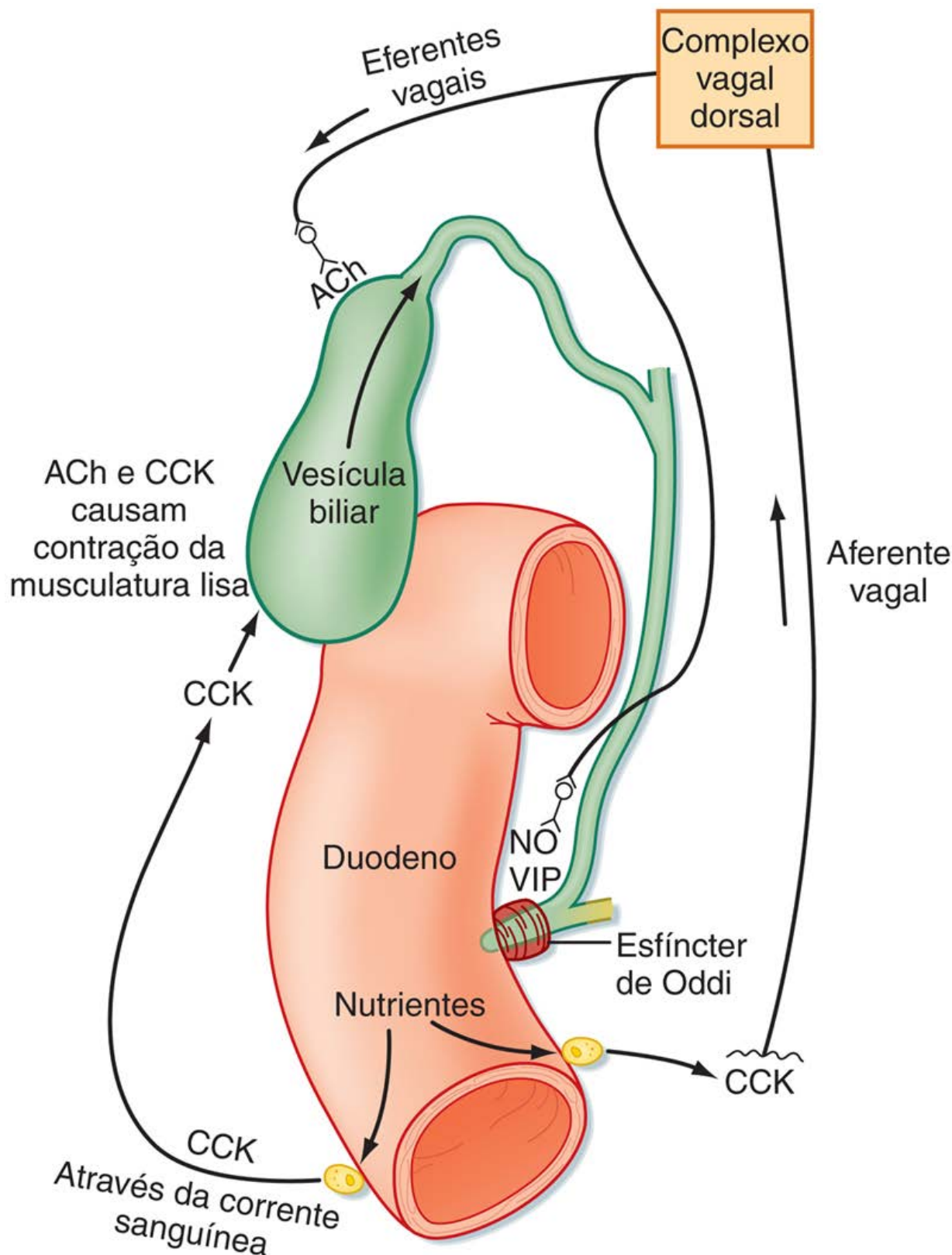


FIG. 32.12 Controle neuro-humoral da contração da vesícula biliar e da secreção biliar. A via envolve também o relaxamento do esfíncter de Oddi para permitir a saída da bile para o duodeno. ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; NO, óxido nítrico; VIP, polipeptídeo intestinal vasoativo.



Na clínica

Os humanos são muito suscetíveis aos cálculos biliares, que são constituintes biliares precipitados que se acumulam na vesícula biliar ou em qualquer lugar da árvore biliar. Os cálculos biliares são compostos basicamente de colesterol ou bilirrubinato de cálcio (Ca^{++}) (colesterol versus cálculos pigmentares, respectivamente). A importância dos cálculos biliares está na sua tendência em obstruir o fluxo biliar e desse modo causar dor, intolerância às refeições grandes e

gordurosas, retenção de constituintes biliares e (quando esse processo não é tratado) lesão hepática. Nos indivíduos suscetíveis, os mecanismos que normalmente impedem a nucleação da bile saturada não são adequados ou são sobrepajados, e são formados pequenos cristais que podem aumentar de tamanho até se transformar em cálculos biliares. A bile humana muitas vezes torna-se supersaturada de colesterol, aumentando, assim, o risco para a formação de cálculos, especialmente durante o jejum prolongado. Os cálculos biliares de colesterol são comuns em mulheres obesas na meia-idade, particularmente naquelas que tiveram filhos. Aparentemente, esse aumento na prevalência ocorre em parte devido à capacidade do estrogênio para aumentar a secreção hepática de colesterol. Nos casos graves de cálculos biliares, a vesícula biliar pode ser removida cirurgicamente, e isto geralmente por meio de procedimento laparoscópico. Às vezes, é possível retirar os pequenos cálculos alojados na árvore biliar inserindo-se um pequeno laço através do esfíncter de Oddi pelo endoscópio.

Formação e Excreção de Bilirrubina pelo Fígado

O fígado também é importante para a excreção de bilirrubina, que é um metabólito do heme potencialmente tóxico para o corpo. A bilirrubina é um antioxidante, e serve também como uma forma para eliminar o excesso de heme liberado pela hemoglobina dos glóbulos vermelhos senescentes. Na verdade, os glóbulos vermelhos são responsáveis por 80% da produção de bilirrubina, com a parte remanescente originando-se nas proteínas adicionais contendo heme e em outros tecidos tais como a musculatura esquelética e o fígado. A bilirrubina pode cruzar a barreira hematoencefálica e, se estiver em níveis excessivos, causa disfunção cerebral secundária à morte celular neuronal, assim como a ativação de astrócitos e micróglia; esse processo pode ser fatal se não for tratado. A bilirrubina e seus metabólitos são importantes também pelo fato de fornecerem cor para a bile, para as fezes e, em uma extensão menor, para a urina. Da mesma forma, quando a bilirrubina acumula-se na circulação em decorrência de doença hepática, pode causar o sintoma comum de icterícia, ou amarelecimento da pele e da conjuntiva ocular.

A bilirrubina é sintetizada a partir do grupo heme por uma reação de dois estádios realizada nas células fagocitárias do sistema reticuloendotelial, tais como as células de Kupffer e as células esplênicas (do baço) (Fig. 32.13). A enzima heme oxigenase que está presente nessas células libera o ferro da molécula do grupo heme e produz o pigmento verde biliverdina. Por sua vez, esse pode ser reduzido para formar bilirrubina amarela. Como a bilirrubina é praticamente insolúvel em soluções aquosas de pH neutro, ela é transportada através da corrente sanguínea ligada à albumina. Quando esse complexo alcança o fígado, ele entra no espaço de Disse, onde a bilirrubina é absorvida seletivamente através da membrana basolateral dos hepatócitos por meio de um transportador de OATP (polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos) (Tabela 32.1). No compartimento microssômico, a bilirrubina é conjugada com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico para aumentar sua solubilidade aquosa. A reação é catalisada pela UDP glicuronil transferase (UGT) (uridina difosfato glicositransferase). Essa enzima é sintetizada apenas lentamente após o nascimento, o que explica porque a icterícia é relativamente comum nos recém-nascidos. Desse modo, os conjugados de bilirrubina são secretados na bile por uma proteína associada à resistência a vários medicamentos do tipo 2 (MRP2) localizada na membrana canalicular. É importante salientar que as formas conjugadas de bilirrubina não podem ser reabsorvidas pelo intestino, o que garante que elas possam ser excretadas. No entanto, o transporte de bilirrubina através dos hepatócitos (e, na realidade, sua captação inicial pela corrente sanguínea) é relativamente ineficaz, de modo que existe a presença de alguma bilirrubina conjugada ou não conjugada no plasma, mesmo sob condições normais. Ambas as formas de bilirrubina circulam ligadas à albumina, porém a forma conjugada está ligada de forma mais livre, e assim pode entrar na urina.

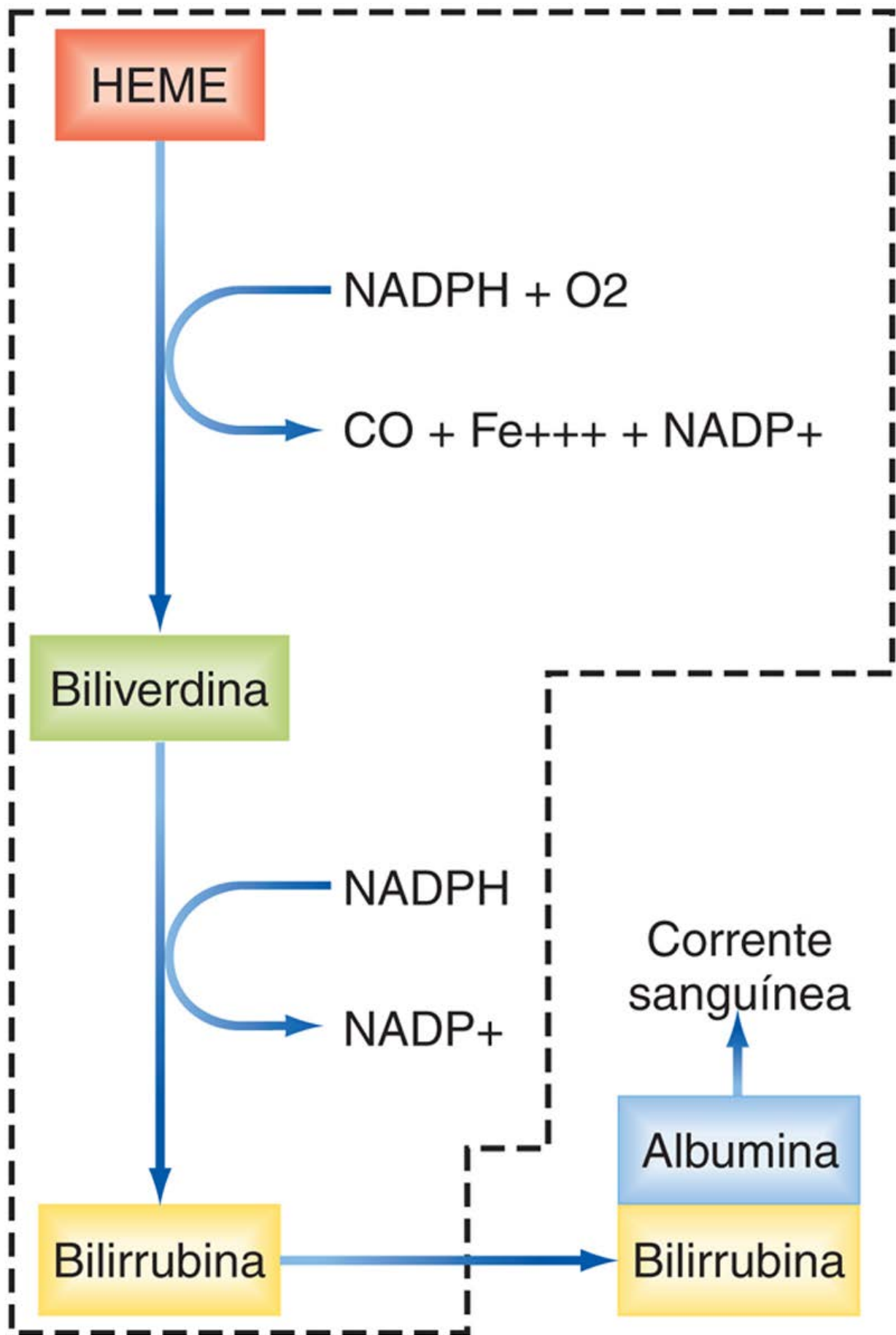


FIG. 32.13 Conversão do heme em bilirrubina. As reações dentro da área delimitada pela linha tracejada ocorrem nas células do sistema reticuloendotelial. NADP^+ , forma oxidada do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida; NADPH , forma reduzida do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida.

No cólon, os conjugados de bilirrubina são desconjugados pelas enzimas bacterianas e, posteriormente, a bilirrubina liberada é metabolizada pelas bactérias para produzir urobilinogênio, que é reabsorvido, e urobilinas e estercobilinas, que

são excretadas. O urobilinogênio absorvido, por sua vez, pode ser reabsorvido pelos hepatócitos e reconjugado, proporcionando uma nova oportunidade para a molécula ser excretada.

A medição da bilirrubina plasmática, bem como a identificação de sua forma conjugada ou não conjugada, é uma ferramenta importante na avaliação de doença hepática. A presença de bilirrubina não conjugada, que na prática está totalmente ligada à albumina e não pode ser excretada na urina, reflete a perda de UGT (ou um atraso normal temporário na sua maturação em crianças) ou um repentino suprimento excessivo de heme que sobrecarrega o mecanismo de conjugação (como ocorre nas reações de transfusão ou em recém-nascidos incompatíveis com o fator Rhesus [Rh]). Por outro lado, a bilirrubinemia conjugada é caracterizada pela presença de bilirrubina na urina, para a qual transmite uma coloração escura. Esse fato indica defeitos genéticos no transportador que medeia a secreção de glucoronida/diglucoronida nos canalículos, ou pode ser devido a um bloqueio do fluxo biliar possivelmente causado por um cálculo biliar obstrutivo. Em ambos os casos, os conjugados de bilirrubina são formados no fígado; mas, sem possibilidade de saída, regurgitam de volta para o plasma para a excreção urinária.



Ao nível celular

A síndrome de Crigler-Najjar é uma condição associada a mutações na enzima UGT dos hepatócitos. Na síndrome de Crigler-Najjar do tipo I, uma mutação missense (de sentido incorreto) resulta na ausência completa dessa enzima, enquanto os pacientes com a síndrome de Crigler-Najjar do tipo II apresentam uma mutação mais leve que reduz os níveis da enzima UGT em cerca de 10% em relação aos níveis observados nos indivíduos normais. Desse modo, com níveis variados de gravidade, a síndrome de Crigler-Najjar prejudica a capacidade dos hepatócitos de conjugar a bilirrubina. A bilirrubina não conjugada extravasa de volta para a circulação e se liga à albumina, havendo um associado risco de lesão neurológica se os níveis aumentarem de forma acentuada. Atualmente, o único tratamento efetivo para a síndrome de Crigler-Najjar do tipo I é o transplante de fígado, embora a terapia genética possa ser uma opção promissora em um futuro próximo. Os pacientes com a síndrome de Crigler-Najjar do tipo II algumas vezes podem ser eficazmente tratados por meio de fototerapia com luz azul. Esse procedimento converte a bilirrubina não conjugada circulante em formas que são mais hidrossolúveis, e portanto com uma ligação menos acentuada à albumina, que pode ser excretada na urina.

Processamento da Amônia pelo Fígado

A amônia (NH_3) é um pequeno metabólito neutro que se origina do metabolismo das proteínas e da atividade bacteriana, e que passa facilmente pelas membranas. O fígado é um contribuidor fundamental para a prevenção do acúmulo de amônia na circulação, o que é importante porque, assim como a bilirrubina, a amônia é tóxica para o sistema nervoso central. Para ser eliminada do corpo, a amônia é convertida em ureia após passar por várias reações enzimáticas no fígado, conhecidas como ciclo da ureia ou ciclo de Krebs-Henseleit ([Fig. 32.14](#)). O fígado é o único tecido do corpo que pode converter amônia em ureia.

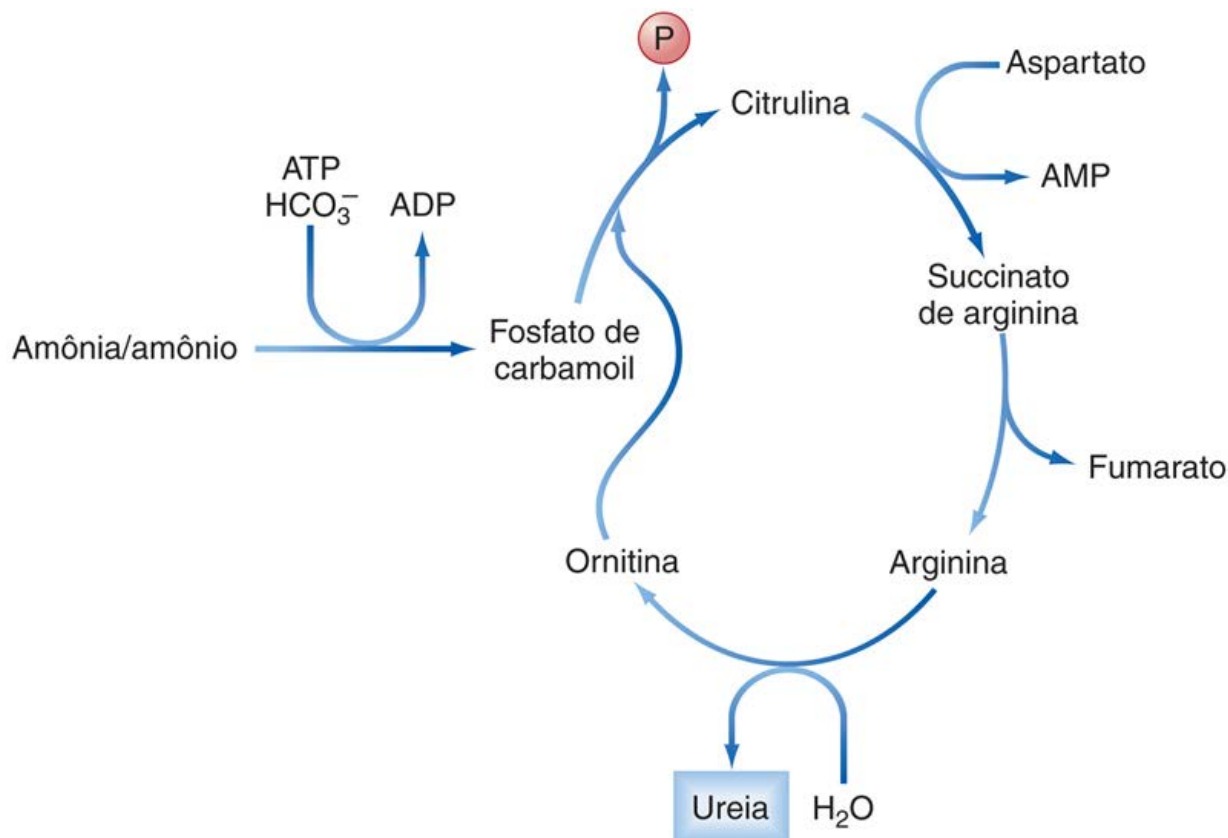


FIG. 32.14 O ciclo da ureia. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

A amônia se origina de duas fontes principais. Aproximadamente 50% são produzidos no cólon por ureases bacterianas. Como o lúmen colônico é normalmente pouco ácido, parte dessa amônia é convertida no íon amônio (NH_4^+), que não consegue atravessar o epitélio colônico e, como consequência, é excretado nas fezes. No entanto, a parte remanescente da amônia produzida atravessa passivamente o epitélio colônico e é transportada para o fígado através da circulação portal. A outra fonte importante de amônia (aproximadamente 40%) são os rins (veja o [Cap. 37](#)). Uma pequena quantidade de amônia (aproximadamente 10%) provém da desaminação de aminoácidos no fígado pelos processos metabólicos que ocorrem nas células musculares, e por meio da liberação de glutamina contida nos glóbulos vermelhos senescentes.

A [Figura 32.15](#) apresenta o “balanço das massas” para o processamento da amônia em um adulto saudável. Conforme já foi mencionado, a amônia é uma pequena molécula neutra que atravessa facilmente as membranas das células sem a necessidade de um transportador específico, embora algumas proteínas membranosas transportem a amônia, incluindo certas aquaporinas. Seja qual for o mecanismo para o transporte, as propriedades físico-químicas da amônia garantem que ela seja eficientemente retirada das circulações portal e sistêmica pelos hepatócitos, onde ela entra no ciclo da ureia para ser convertida em ureia ([Fig. 32.14](#)) e é posteriormente transportada de volta para a circulação sistêmica. A ureia é uma pequena molécula que é filtrada com facilidade no glomérulo, e é parcialmente reabsorvida pelos túbulos renais, de modo que 50% da ureia filtrada é excretada na urina (veja o [Cap. 37](#)). A ureia que entra no cólon é excretada ou metabolizada em amônia via bactérias colônicas, com a amônia resultante sendo reabsorvida ou excretada.

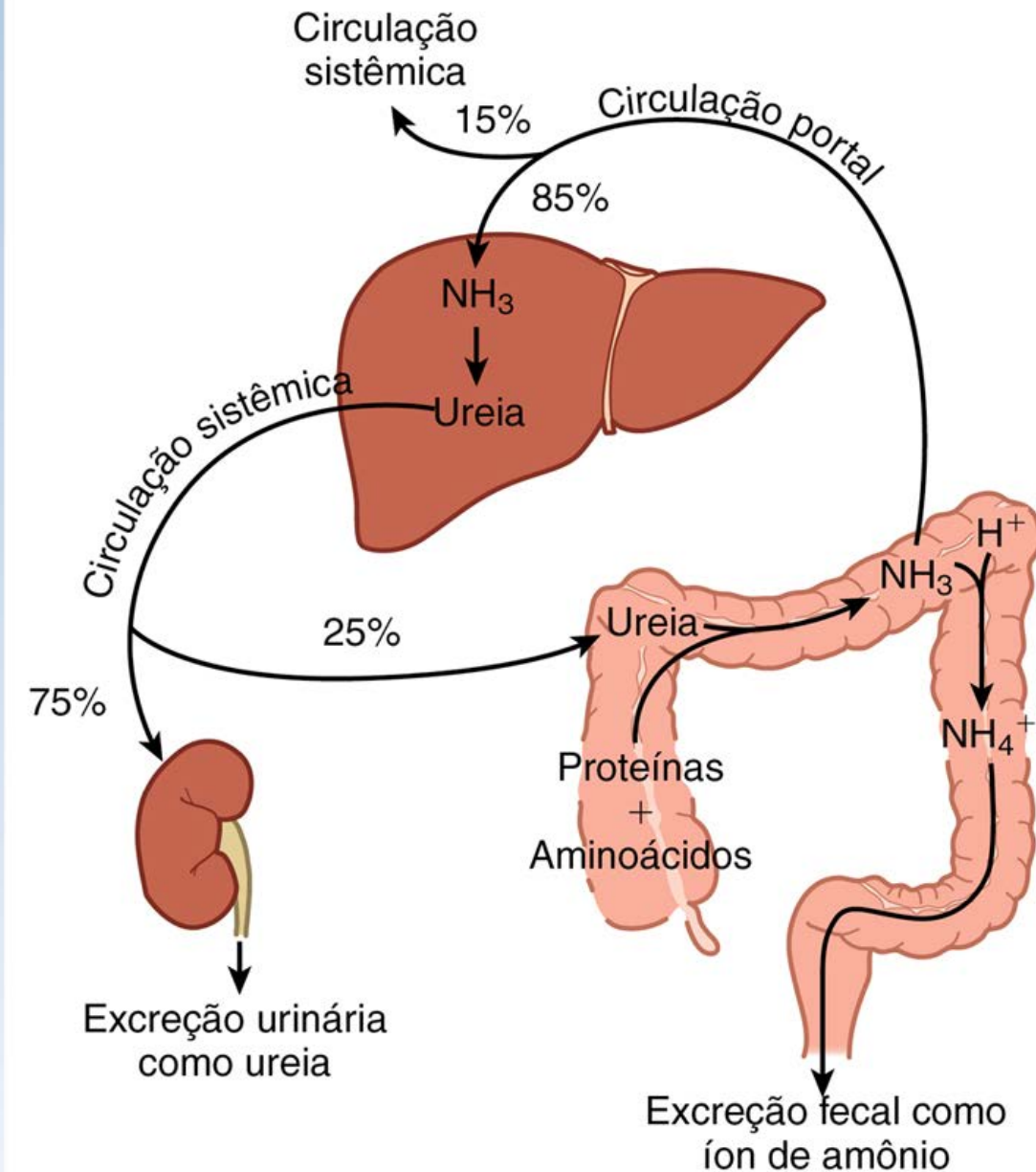


FIG. 32.15 Homeostasia da amônia em um indivíduo saudável. (Redesenhado de Barrett KE. Gastrointestinal Physiology. New York: McGraw-Hill; 2006.)

Quando a capacidade metabólica do fígado estiver muito comprometida, rapidamente poderão ocorrer coma e morte. Na doença hepática crônica, os pacientes podem manifestar um decréscimo gradual na função cognitiva, o que reflete a atividade da amônia e de outras toxinas que não podem ser liberadas pelo fígado, uma condição conhecida como encefalopatia hepática. O desenvolvimento de confusão, demência e, eventualmente, coma em um paciente com doença hepática é evidência de uma progressão significativa, e esses sintomas podem levar a eventos fatais se não forem tratados.

Avaliação Clínica da Função Hepática

Considerando-se a importância do fígado para a homeostasia, os testes de função hepática são a base fundamental para o diagnóstico clínico. Esses testes têm diversos objetivos: (1) avaliar se os hepatócitos foram lesionados ou estão disfuncionais, (2) determinar se a excreção biliar foi interrompida, e (3) avaliar se os colangiócitos foram lesionados ou estão disfuncionais. Os testes de função hepática também são usados para monitorar as respostas ao tratamento ou as reações de rejeição após o transplante de fígado. Entretanto, nem todos esses testes medem diretamente a função hepática. Mesmo assim, os testes de função hepática são discutidos com brevidade por causa da sua ligação à fisiologia hepática.

Os exames para determinar se houve ou não lesão de hepatócitos dependem dos marcadores específicos dessas células. Quando os hepatócitos são mortos por respostas necróticas à inflamação ou infecção, por exemplo, liberam enzimas tais como a alanina aminotransferase (ALT) e o aspartato aminotransferase (AST). Essas enzimas, essenciais para a interconversão de aminoácidos, são facilmente quantificadas no soro, e indicam a presença de hepatócitos lesados, embora a AST possa ser liberada também após lesão de outros tecidos, inclusive do coração. Existem dois outros exames marcadores de lesão para o sistema biliar. A fosfatase alcalina é expressa na membrana canalicular, e as elevações dessa enzima no plasma sugerem a presença de localizada obstrução do fluxo biliar. Similarmente, é observado um aumento dos níveis de GGT quando ocorre lesão dos colangiócitos.

A quantificação da bilirrubina na circulação ou na urina fornece também uma visão do funcionamento hepático. Além disso, a medição de quaisquer outros produtos característicos secretados do fígado pode ser usada para o diagnóstico de doença hepática. Clinicamente, os exames mais comuns são as quantificações de albumina sérica e um parâmetro de coagulação sanguínea, o tempo de protrombina (TP) ou tempo de atividade da protrombina (TAP). Se os resultados desses testes forem anormais, quando considerados em conjunto com outros aspectos do quadro clínico, pode ser estabelecido um diagnóstico de doença hepática. Os níveis de glicose e de amônia sanguíneas são monitorados com frequência em pacientes com doença hepática crônica. Finalmente, os exames de imagem e o exame histológico de amostras de biópsia do parênquima hepático, em geral obtidas por via percutânea, são importantes também na avaliação e monitoramento de pacientes com suspeita de doença hepática ou com doença hepática já comprovada.

Pontos-Chave

1. As funções vitais do fígado incluem o metabolismo e a síntese de carboidratos, lipídeos e proteínas; detoxificação de substâncias indesejadas; e excreção de substâncias lipossolúveis que circulam pelo sangue ligadas à albumina. O fígado sintetiza também a maior parte das proteínas plasmáticas, inclusive a albumina.
2. O funcionamento do fígado depende de sua anatomia singular, dos tipos celulares que o constituem (especialmente os hepatócitos), e da disposição incomum de seu suprimento sanguíneo.
3. O fígado excreta substâncias na bile. O fluxo biliar é impulsionado pela presença de ácidos biliares, que são produtos finais anfipáticos do metabolismo do colesterol e são produzidos pelos hepatócitos. Os ácidos biliares circulam entre o fígado e o intestino para conservar sua massa, e os metabólitos insolúveis em água (p. ex., colesterol) são transportados pela bile na forma de micelas mistas.
4. A bile é armazenada na vesícula biliar entre as refeições, onde é concentrada, e é liberada quando sinais hormonais e neurais simultaneamente contraem a vesícula biliar e relaxam o esfíncter de Oddi.
5. O fígado desempenha um papel decisivo na eliminação de certas substâncias, como a bilirrubina e a amônia, que, quando se acumulam na corrente sanguínea, têm efeitos tóxicos.

Leituras Adicionais

Feranchak AP. Bile secretion and cholestasis. In: Podolsky DK, ed. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

Kanel GC. Liver: anatomy, microscopic structure, and cell types. In: Podolsky DK, ed. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2015.

Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis. 2015;19:529–537.

Wolkoff AW. Organic anion uptake by hepatocytes. Compr Physiol. 2014;4:1715–1735.

Wu T, et al. Gut motility and enteroendocrine secretion. Curr Opin Pharmacol. 2013;13:928–934.

SEÇÃO 7

O Sistema Renal

Kim E. Barrett

Helen E. Raybould

Capítulo 33: Elementos da Função Renal

Capítulo 34: Transporte de Solute e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular

Capítulo 35: Controle da Osmolalidade e do Volume dos Líquidos Corporais

Capítulo 36: Homeostasia do Potássio, Cálcio e Fosfato

Capítulo 37: Papel dos Rins na Regulação do Equilíbrio Acidobásico

Elementos da Função Renal

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais estruturas do glomérulo são barreiras de filtração às proteínas do plasma?
 2. Qual a importância fisiológica do aparelho justaglomerular?
 3. Quais vasos sanguíneos abastecem os rins?
 4. Quais nervos inervam os rins?
 5. Qual é a localização dos rins, e quais são suas características anatômicas macroscópicas?
 6. Quais são as diferentes partes do néfron, e quais são suas localizações no córtex e na medula?
 7. Quais são os principais componentes do glomérulo, e quais são os tipos celulares presentes em cada componente?
 8. Como os conceitos de balanço de massa podem ser usados para medir a taxa de filtração glomerular (TFG)?
 9. Por que os clearances de inulina e de creatinina podem ser usados para medir a TFG?
 10. Por que a concentração plasmática de creatinina é usada clinicamente para monitorar a TFG?
 11. Quais são os elementos da barreira de filtração glomerular, e como eles determinam a quantidade de proteínas que entram no espaço de Bowman?
 12. Quais forças de Starling estão envolvidas na formação do ultrafiltrado glomerular, e como as alterações em cada força afetam a TFG?
 13. O que é a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da TFG, e quais fatores e hormônios são responsáveis por esta autorregulação?
 14. Quais hormônios regulam o fluxo sanguíneo renal?
 15. Por que os hormônios influenciam o fluxo sanguíneo renal a despeito da autorregulação?
-

Visão Geral da Função Renal

O rim apresenta no mais alto grau o fenômeno da sensibilidade, o poder de reagir a vários estímulos em uma direção, o que é apropriado à sobrevivência do organismo; um poder de adaptação que quase nos dá a ideia de que seus componentes devam ser dotados de inteligência.

Certamente, a integridade mental é condição essencial para a vida livre e independente. Mas deixe a composição de nosso ambiente interno sofrer mudanças, deixe nossos rins falharem, mesmo por um pequeno espaço de tempo, de cumprir suas tarefas, e nossa integridade mental ou personalidade estará destruída.

HOMER W. SMITH – 1939

Como Starling e Smith reconheceram, os rins são considerados mais apropriadamente órgãos regulatórios, e não excretórios. Os rins regulam (1) a osmolalidade e os volumes de líquidos corpóreos, (2) o equilíbrio de eletrólitos, e (3) o equilíbrio acidobásico. Os rins também excretam produtos metabólicos e substâncias estranhas, além de produzir e secretar hormônios.

O controle da osmolalidade dos líquidos corpóreos é importante para a manutenção do volume celular normal em todos os tecidos do corpo. O controle do volume dos líquidos corpóreos é necessário para a função normal do sistema cardiovascular. Os rins são também essenciais na regulação da quantidade de íons inorgânicos importantes ao corpo, como

Na^+ , K^+ , Cl^- , bicarbonato (HCO_3^-), hidrogênio (H^+), Ca^{++} e fosfato inorgânico (P_i). Para manter o equilíbrio corpóreo total apropriado, a excreção desses eletrólitos deve ser igual ao seu aporte diário. Se o aporte de um eletrólito exceder sua excreção, sua quantidade no corpo aumentará, e o indivíduo apresentará um balanço positivo para aquele eletrólito. Ao contrário, se a excreção de um eletrólito exceder seu aporte, sua quantidade no corpo diminuirá, e o indivíduo apresentará um balanço negativo para aquele eletrólito. Para muitos eletrólitos, os rins são a única ou a principal via de excreção corporal.

Outra importante função dos rins é a regulação do equilíbrio acidobásico. Muitas funções metabólicas do corpo são consideravelmente sensíveis ao pH. Assim, o pH dos líquidos corporais deve ser mantido dentro de limites estreitos. O pH normal é mantido por tampões nos líquidos corporais e pela ação coordenada de pulmões, fígado e rins.

Os rins excretam diversos produtos finais do metabolismo. Esses produtos residuais são ureia (a partir de aminoácidos), ácido úrico (a partir de ácidos nucleicos), creatinina (a partir da creatina muscular), produtos finais do metabolismo da hemoglobina, e metabólitos de hormônios. Os rins eliminam essas substâncias do corpo a uma velocidade que corresponde à sua produção. Assim, eles regulam as concentrações hormonais nos líquidos corporais. Os rins também são uma importante via para a eliminação corporal de substâncias estranhas, tais como fármacos, toxinas (p. ex., pesticidas) e outros produtos químicos.

Finalmente, os rins são importantes órgãos endócrinos que produzem e secretam renina, calcitriol e eritropoetina. A renina não é um hormônio, mas uma enzima que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual ajuda a regular a pressão sanguínea e o equilíbrio de Na^+ e K^+ . O calcitriol, um metabólito da vitamina D_3 , é necessário para a absorção normal de Ca^{++} pelo trato gastrointestinal e para sua deposição no osso (veja o [Cap. 36](#)). Nos pacientes com doença renal, a capacidade dos rins de produzir calcitriol está prejudicada e os níveis desse hormônio estão reduzidos. Consequentemente, a absorção de Ca^{++} pelo intestino diminui, o que, com o tempo, contribui para a formação das anormalidades ósseas observadas nos pacientes com doença renal crônica. Outra consequência das muitas doenças renais é a redução na produção e na secreção de eritropoetina. A eritropoetina estimula a formação de hemácias pela medula óssea. A produção reduzida de eritrócitos contribui para a anemia que ocorre na doença renal crônica (DRC), uma perda progressiva da função renal por um período de meses ou anos.

Uma grande variedade de doenças prejudica a função renal e resulta em falência renal. Em alguns casos, o prejuízo na função renal é transitório, mas em muitas situações a função renal declina progressivamente. Considera-se que os pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 10% do normal apresentam doença renal em estágio terminal (DRET) e devem receber um tratamento renal substitutivo na forma de diálise ou transplante renal para sobreviver.

Para entender os mecanismos que contribuem para a doença renal, é necessário primeiramente entender a fisiologia normal da função renal. Assim, nos próximos capítulos desta seção do livro, são abordados os vários aspectos da função renal.

Anatomia Funcional dos Rins

A estrutura e a função estão estreitamente ligadas nos rins. Consequentemente, a análise das características anatômicas e histológicas macroscópicas dos rins é um pré-requisito para entender suas funções.

Anatomia Macroscópica

Os rins são órgãos pares que se encontram na parede posterior do abdome, atrás do peritônio, em cada lado da coluna vertebral. No homem adulto, cada rim pesa entre 115 e 170 g, e tem aproximadamente 11 cm de comprimento, 6 cm de largura e 3 cm de espessura.

As características anatômicas macroscópicas do rim humano estão ilustradas na [Figura 33.1](#). A face medial de cada rim contém uma reentrância através da qual passam artéria, veia, nervos e pelve renais. Se um rim fosse cortado na metade, duas regiões ficariam evidentes: uma região externa, chamada córtex; e uma região interna, chamada medula. O córtex e a medula são compostos de néfrons (as unidades funcionais do rim), vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A medula no rim humano divide-se em massas cônicas chamadas pirâmides renais. A base de cada pirâmide origina-se na borda corticomedular, e o ápice termina em uma papila que se encontra dentro de um cálice menor. Os cálices menores coletam a urina de cada papila. Os numerosos cálices menores expandem-se em duas ou três bolsas abertas, os cálices maiores. Esses, por sua vez, drenam para a pelve, que é a região superior expandida do ureter, que leva a urina da pelve à bexiga urinária.

As paredes dos cálices, pelve e ureteres contêm uma musculatura lisa que contrai para impulsionar a urina em direção à bexiga urinária.

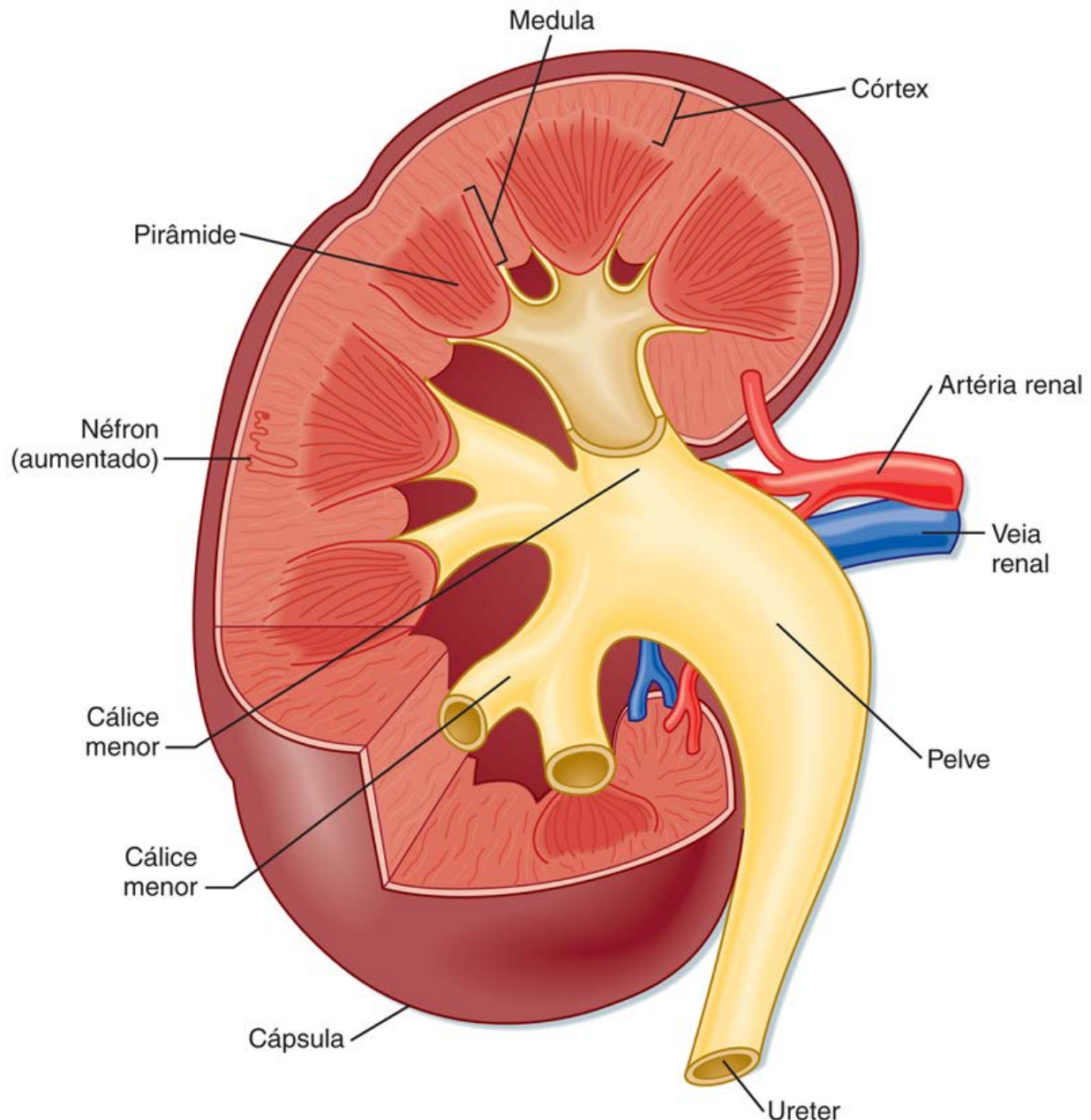


FIG. 33.1 Estrutura de um rim humano em corte aberto para mostrar as estruturas internas. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 2ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.)



Na clínica

A doença renal é um problema de saúde importante no mundo inteiro. Somente nos Estados Unidos:

- A DRC acomete mais de 23 milhões de pacientes e é responsável por mais de 90.000 mortes anualmente.
- As doenças renais são a nona causa principal de morte.
- Somente com os pacientes do Medicare (o sistema público de saúde dos Estados Unidos), o custo do tratamento para a DRC excede US\$ 44 bilhões por ano.
- A cada ano, a doença renal é diagnosticada em mais de 3 milhões de novos pacientes.
- Mais de 500.000 pessoas são tratadas para DRET por ano
- Aproximadamente 275.000 pacientes com DRET são mantidos com hemodiálise ou diálise peritoneal.
- Diabetes e hipertensão são as causas principais de DRET.
- A DRET secundária a diabetes está aumentando a uma taxa de mais de 11% ao ano.

- Mais de 17.000 transplantes renais são realizados a cada ano. Infelizmente, mais de 100.000 pacientes estão esperando por transplantes renais.
- São importantes problemas que requerem assistência médica: infecções do trato urinário (8,3 milhões de visitas anualmente), urolitíases (i. e., cálculos renais e no trato urinário; 1,3 milhão de visitas anualmente), cistite intersticial (i. e., inflamação da bexiga; 700.000 pacientes) e incontinência urinária (13 milhões de adultos acometidos, a maioria com idade superior a 65 anos).

Os indivíduos com DRET precisam receber um tratamento renal substitutivo, que inclui diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal. Tanto a diálise peritoneal quanto a hemodiálise, como os nomes sugerem, apoiam-se na capacidade de remover pequenas moléculas dialisáveis do sangue — incluindo produtos residuais normalmente removidos pelos rins intactos — por meio de difusão através de uma membrana seletivamente permeável em solução desprovida dessas substâncias, o que atenua tanto seu acúmulo quanto os associados efeitos adversos de saúde. Além disso, a diálise ajuda a restabelecer o equilíbrio hidreletrolítico por meio da remoção do líquido em excesso, das correções das alterações acidobásicas, e da normalização das concentrações plasmáticas de eletrólitos. Na diálise peritoneal, a membrana peritoneal que reveste a cavidade abdominal age como uma membrana “dialisante”. Introduzem-se na cavidade abdominal vários litros de uma solução para diálise definida, e pequenas moléculas do sangue difundem-se através da membrana peritoneal para a solução, que pode então ser repetidamente removida, descartada e substituída. Na hemodiálise, o sangue do paciente é bombeado através de um rim artificial extracorpóreo, no qual o sangue é separado de uma solução para diálise definida por meio de uma membrana semipermeável artificial que permite que pequenas moléculas difundam-se do sangue para a solução de diálise de acordo com o gradiente de concentração, removendo, assim, as moléculas associadas a efeitos adversos à saúde caso elas se acumulem nos pacientes cujos rins não estejam funcionais. Os pacientes candidatos a transplantes são frequentemente tratados com diálise até que um doador de rim apropriado possa ser encontrado. Embora em função da produção bastante reduzida de eritropoetina endógena a anemia tenha sido historicamente um problema significativo nos pacientes com DRET, esse problema pode hoje ser facilmente corrigido nos pacientes que recebem diálise por meio da administração de agentes estimuladores da eritropoetina (p. ex., eritropoetina recombinante humana).

O fluxo sanguíneo para os dois rins é equivalente a aproximadamente 25% (1,25 L/min) do débito cardíaco nos indivíduos em repouso. Entretanto, os rins constituem menos de 0,5% do peso corpóreo total. Como ilustrado na [Figura 3.2](#)(esquerda), a artéria renal ramifica-se progressivamente para formar a artéria interlobar, a artéria arqueada, a artéria interlobular e a arteríola aferente, a qual leva aos capilares glomerulares. Os capilares glomerulares juntam-se para formar a arteríola eferente, que leva a uma segunda rede capilar, os capilares peritubulares, os quais fornecem sangue ao néfron. Os vasos do sistema venoso correm paralelamente aos vasos arteriais e progressivamente formam a veia interlobular, a veia arqueada, a veia interlobar e a veia renal, que corre ao lado do ureter.

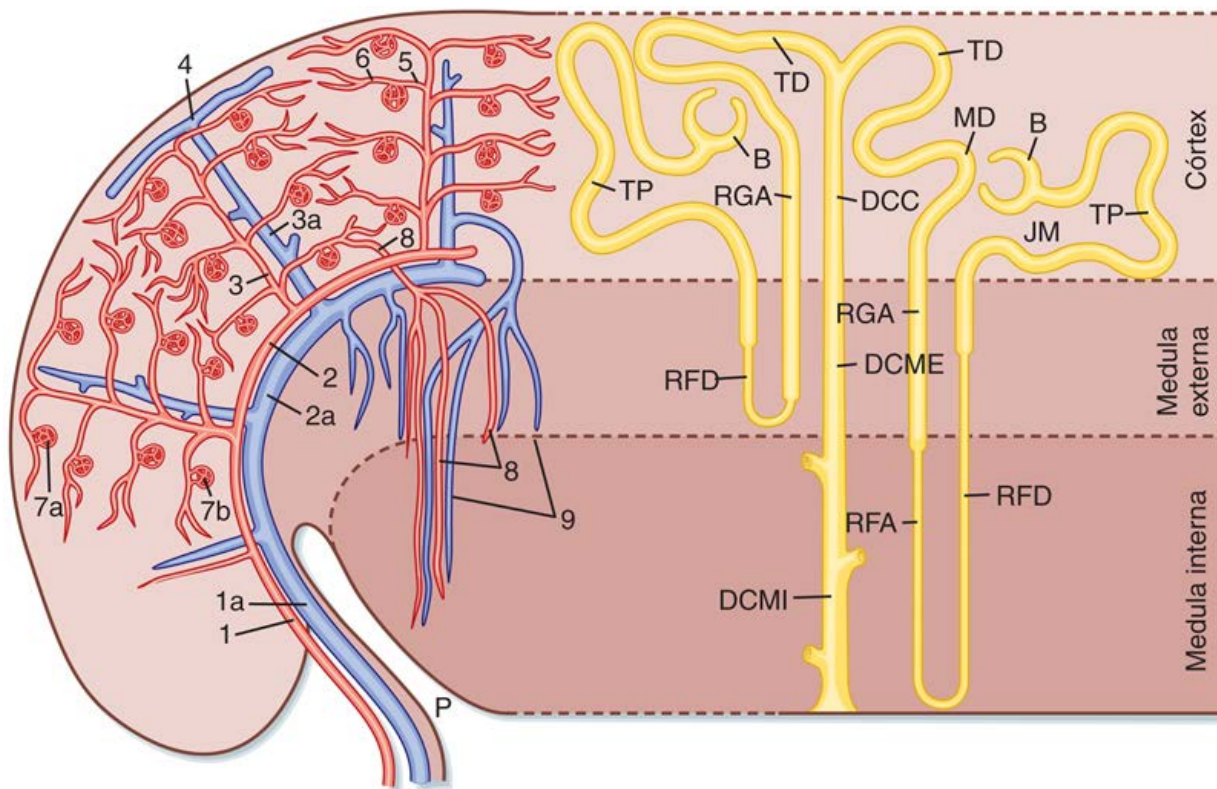


FIG. 33.2 Esquerda: Organização do sistema vascular do rim humano. 1, Artérias interlobares; 1a, veia interlobar; 2, artérias arqueadas; 3, artérias interlobulares; 3a, veias interlobulares; 4, veia estrelada; 5, arteríolas aferentes; 6, arteríolas eferentes; 7a e 7b, redes capilares glomerulares; 8, vaso reto descendente; 9, vaso reto ascendente. Direita: Organização do néfron humano. À esquerda está ilustrado um néfron superficial e à direita está ilustrado um néfron justamedular (JM). A alça de Henle inclui a porção reta do túbulo proximal (TP), o ramo fino descendente (RFD), o ramo fino ascendente (RFA) e o ramo grosso ascendente (RGA). B, cápsula de Bowman; DCC, ducto coletor cortical; DCME, ducto coletor medular externo; DCMI, ducto coletor medular interno; MD, mácula densa; P, pelve; TD, túbulo distal. (Modificado de Kriz W, Bankir LA. Am J Physiol 1988;254:F1; e Koushanpour E, Kriz W. Renal Physiology: Principles, Structure, and Function. 2ª ed. New York: Springer-Verlag; 1986.)

Ultraestrutura do Néfron

A unidade funcional dos rins é o néfron. Cada rim humano contém aproximadamente 1,2 milhão de néfrons, os quais são essencialmente tubos ocos compostos por uma camada epitelial celular única. O néfron consiste em um corpúsculo renal, um túbulo proximal, uma alça de Henle, um túbulo distal e um sistema de ductos coletores^a (Figs. 33.2 e 33.3). O corpúsculo renal^b consiste em capilares glomerulares dentro da cápsula de Bowman. O túbulo proximal sai dessa estrutura e inicialmente forma várias espirais, que são seguidas por um trecho reto que desce para a medula. O próximo segmento é a alça de Henle, que é composta pelo trecho reto do túbulo proximal, o ramo fino descendente (que termina em uma curva sinuosa), o ramo fino ascendente (somente nos néfrons com alças de Henle longas), e o ramo grosso ascendente. Próximo à extremidade do ramo grosso ascendente, o néfron passa entre as arteríolas aferentes e eferentes do mesmo néfron. Esse trecho curto do ramo grosso ascendente encostado no glomérulo é chamado de mácula densa (Figs. 33.2 e 33.3). O túbulo distal começa a uma curta distância além da mácula densa e se estende até o ponto do córtex onde dois ou mais néfrons se juntam para formar um ducto coletor cortical. O ducto coletor cortical entra na medula e torna-se o ducto coletor medular externo e então o ducto coletor medular interno.

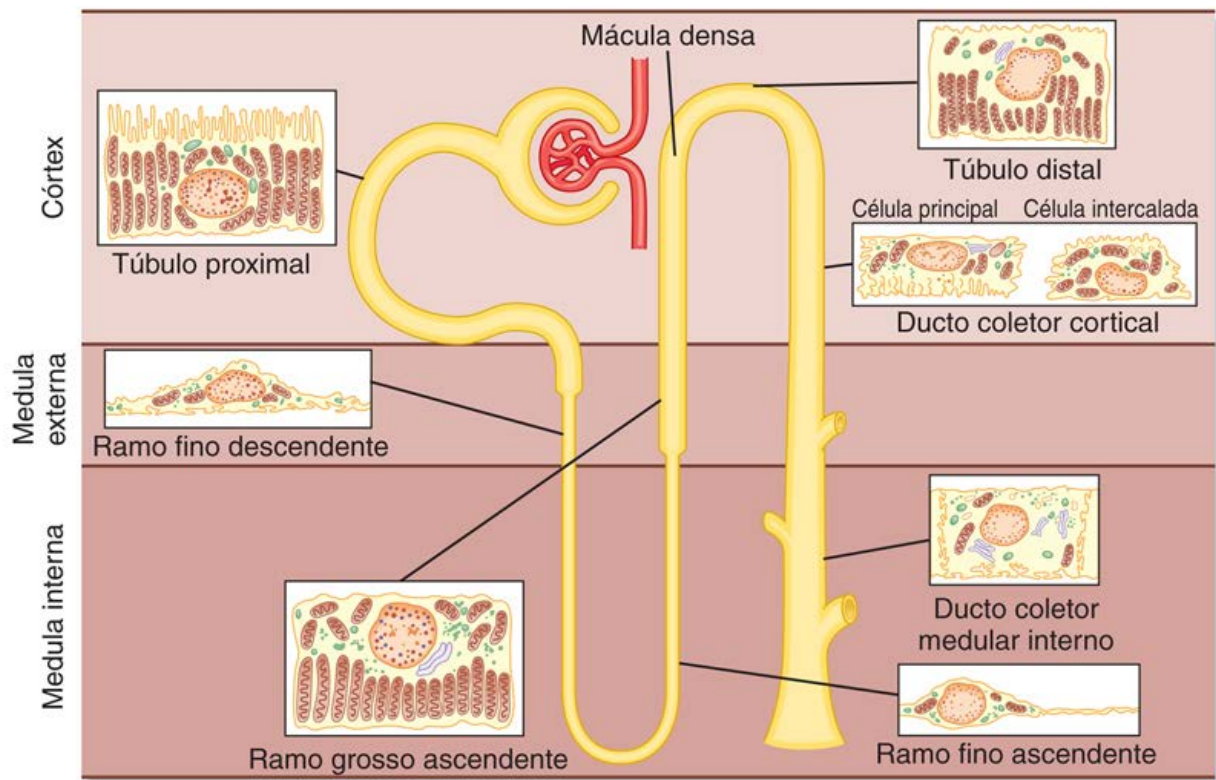


FIG. 33.3 Diagrama de um néfron incluindo a ultraestrutura celular.

Cada segmento do néfron é composto de células que são adaptadas exclusivamente para realizar funções de transporte específicas (Fig. 33.3). As células tubulares proximais têm uma membrana apical consideravelmente amplificada (o ultrafiltrado ou face urinária da célula) chamada borda em escova, que está presente somente no túbulo proximal. A membrana basolateral (a face intersticial ou sanguínea da célula) é altamente invaginada. Essas invaginações contêm muitas mitocôndrias. Por outro lado, os ramos finos ascendentes e descendentes da alça de Henle têm superfícies apicais e basolaterais pouco desenvolvidas e poucas mitocôndrias. As células do ramo grosso ascendente e do túbulo distal têm muitas mitocôndrias e dobramento extenso da membrana basolateral.

O ducto coletor é composto de dois tipos celulares: células principais e células intercaladas. As células principais têm uma membrana basolateral moderadamente invaginada e contêm poucas mitocôndrias (Fig. 33.3). Elas desempenham um importante papel na reabsorção de NaCl (veja os Caps. 34 e 35) e na secreção de K^+ (veja o Cap. 36). As células intercaladas, que desempenham um importante papel na regulação do equilíbrio acidobásico, têm alta densidade de mitocôndrias (Fig. 33.3). Uma população de células intercaladas secreta H^+ (i. e., reabsorve HCO_3^-), e uma segunda população secreta HCO_3^- (veja o Cap. 37). O segmento final do néfron, o ducto coletor medular interno, é composto de células que têm superfícies apicais e basolaterais pouco desenvolvidas e poucas mitocôndrias.

Exceto as células intercaladas, todas as células no néfron apresentam em sua membrana plasmática apical um único cílio primário não móvel que se projeta no líquido tubular (Fig. 33.4). Os cílios primários são mecanossensores (i. e., detectam mudanças na velocidade do fluxo do líquido tubular) e quimiosensores (i. e., detectam compostos no líquido circundante e respondem a eles), e iniciam as vias de sinalização dependentes de Ca^{++} , incluindo aquelas que controlam a função, a proliferação, a diferenciação e a apoptose das células renais (i. e., morte celular programada).

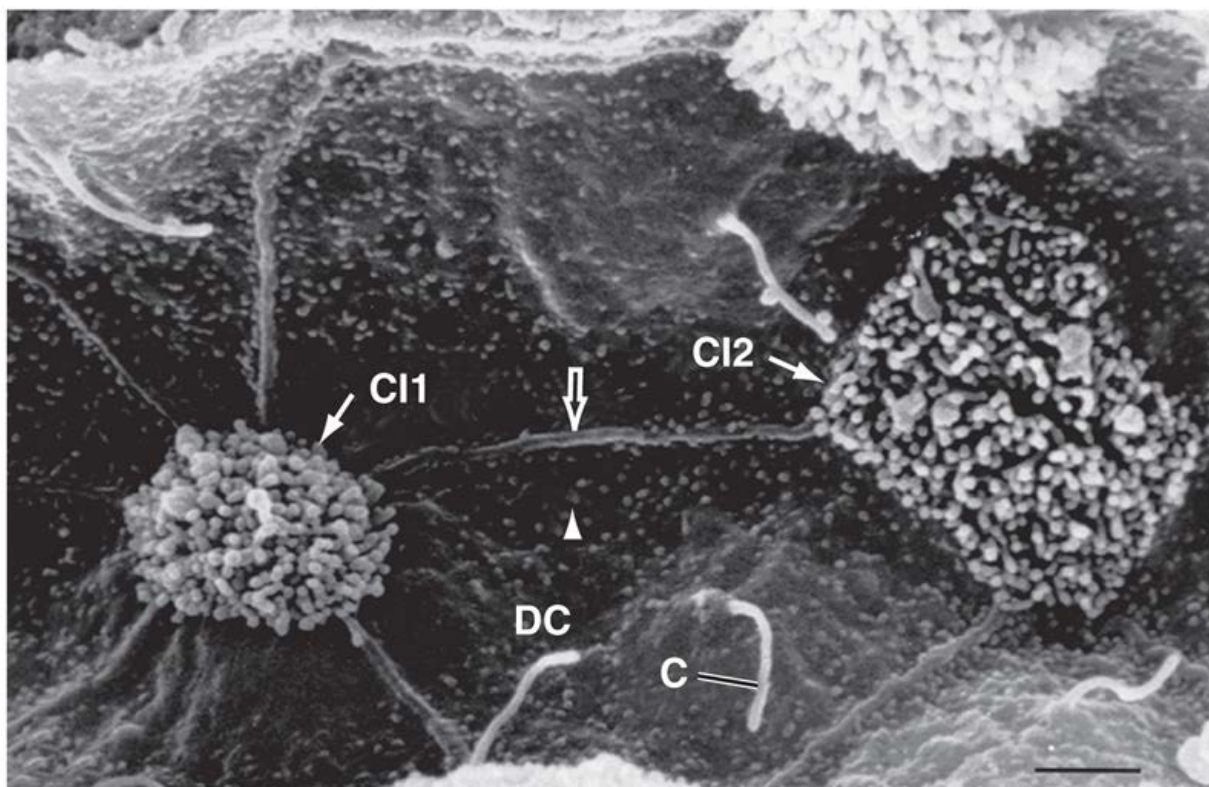


FIG. 33.4 Eletromicrografia de varredura ilustrando os cílios primários (C, ≈ 2 a $30\ \mu\text{m}$ de comprimento e $0,5\ \mu\text{m}$ de diâmetro) na membrana plasmática apical das células principais do ducto coletor cortical. Observe que as células intercaladas (CI1 e CI2) não têm cílios, mas têm numerosas microvilosidades. DC, células principais dos ductos coletores com microvilosidades curtas (ponta de seta); as cristas retas (seta aberta) são as bordas celulares entre as células principais; CI1 e CI2, células intercaladas com numerosas microvilosidades longas na membrana apical. (De Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Seldin DW, Giebisch G [eds]. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.)

Os néfrons podem ser subdivididos nos tipos superficial e justamedular ([Fig. 33.2](#)), havendo aproximadamente 10 néfrons superficiais para cada néfron justamedular. O glomérulo de cada néfron superficial está localizado na região externa do córtex. As alças de Henle correspondentes são curtas, e as associadas arteríolas eferentes ramificam-se em capilares peritubulares que circundam os segmentos de seus néfrons associados, bem como os de néfrons adjacentes. Essa rede capilar transporta oxigênio e nutrientes importantes para os segmentos do néfron no córtex, distribui substâncias a segmentos individuais do néfron para secreção (i. e., movimento de uma substância do sangue para o líquido tubular), e serve como uma via de retorno da água e dos solutos reabsorvidos para o sistema circulatório. Algumas espécies, incluindo os humanos, também possuem néfrons superficiais bastante curtos cujas alças de Henle nunca entram na medula.



Ao nível celular

A policistina 1 (codificada pelo gene PKD1) e a policistina 2 (codificada pelo gene PKD2) são expressas na membrana dos cílios primários e medeiam a entrada de Ca^{++} nas células. Acredita-se que PKD1 e PKD2 desempenhem um papel importante na secreção de K^+ dependente de fluxo pelas células principais do ducto coletor. Como descrito com mais detalhes no [Capítulo 36](#), o fluxo aumentado de líquido tubular no ducto coletor é um forte estímulo para a secreção de K^+ . O fluxo aumentado curva o cílio primário nas células principais, o que ativa o complexo do canal PKD1/PKD2 condutor de Ca^{++} e permite que o Ca^{++} entre na célula, elevando a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular. O aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ ativa os canais de K^+ na membrana plasmática apical, o que eleva a secreção de K^+ da célula para o líquido tubular.



Na clínica

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é a doença renal herdada mais comum, ocorrendo em cerca de uma em 1.000 pessoas. Aproximadamente 12,5 milhões de pessoas no mundo apresentam DRPAD, que é causada primariamente por mutações em PKD1 (85%-90% dos casos) ou PKD2 ($\approx 15\%$ dos casos). O principal fenótipo da DRPAD é o aumento dos rins devido à presença de centenas ou milhares de cistos renais ocupando espaços que podem atingir até 20 cm de diâmetro. Os cistos podem também ser vistos no fígado e em outros órgãos nesta condição. Aproximadamente 50% dos pacientes com DRPAD evoluem para falência renal por volta da idade de 60 anos. Embora

não esteja claro como as mutações em PKD1 e PKD2 causam DRPAD, a formação de cisto renal pode resultar de defeitos na absorção de Ca^{++} que alteram as vias de sinalização dependentes de Ca^{++} , como as que controlam a proliferação, a diferenciação e a apoptose de células renais.

O glomérulo de cada néfron justamedular localiza-se na região do córtex adjacente à medula (Fig. 33.2, direita). Quando comparados aos néfrons superficiais, os néfrons justamedulares diferem anatomicamente de duas importantes maneiras: a alça de Henle é mais longa e se estende mais profundamente na medula; e a arteríola eferente forma não somente uma rede de capilares peritubulares, mas também uma série de alças vasculares associadas chamadas de vasos retos.

Conforme está mostrado na Figura 33.2 (esquerda), os vasos retos descem para a medula, onde formam redes de capilares que circundam os ductos coletores e os ramos ascendentes da alça de Henle. O sangue retorna ao córtex por via do vaso reto ascendente. Embora menos de 0,7% do fluxo sanguíneo renal (FSR) entre nos vasos retos, esses vasos desempenham importantes funções na medula renal, que incluem (1) carrear oxigênio e importantes substratos metabólicos para reforçar a função do néfron, (2) liberar substâncias para o néfron para secreção, (3) servir como uma via para o retorno da água e de solutos reabsorvidos ao sistema circulatório, e (4) concentrar e diluir urina (a concentração e a diluição da urina são discutidas mais detalhadamente no Capítulo 35).

Ultraestrutura do Glomérulo

O primeiro passo na formação da urina é o movimento passivo de um ultrafiltrado de plasma dos capilares glomerulares (i. e., glomérulo) para o espaço de Bowman. O termo ultrafiltração refere-se a esse movimento passivo de líquidos — similares em composição ao plasma, exceto pelo fato de que a concentração de proteínas do ultrafiltrado é muito mais baixa que a do plasma — dos capilares glomerulares para a cápsula de Bowman. Para avaliar esse processo, deve-se conhecer a anatomia do glomérulo, que consiste em uma rede de capilares supridos pela arteríola aferente e drenados pela arteríola eferente (Figs. 33.5 e 33.6). Durante o desenvolvimento embriológico, os capilares glomerulares fazem pressão na extremidade fechada do túbulo proximal, formando a cápsula de Bowman. À medida que as células epiteliais estreitam-se na circunferência externa da cápsula de Bowman, elas formam o epitélio parietal (Fig. 33.5). As células epiteliais em contato com os capilares tornam-se espessas e se desenvolvem em podócitos, os quais formam a camada visceral da cápsula de Bowman (Figs. 33.7–33.9). As células viscerais fazem face externamente ao polo vascular (i. e., onde as arteríolas aferentes e eferentes entram, e a cápsula de Bowman sai) para formar a camada parietal da cápsula de Bowman. O espaço entre a camada visceral e a camada parietal é o espaço de Bowman, o qual no polo urinário (i. e., onde o túbulo proximal se junta à cápsula de Bowman) do glomérulo torna-se o lúmen do túbulo proximal.

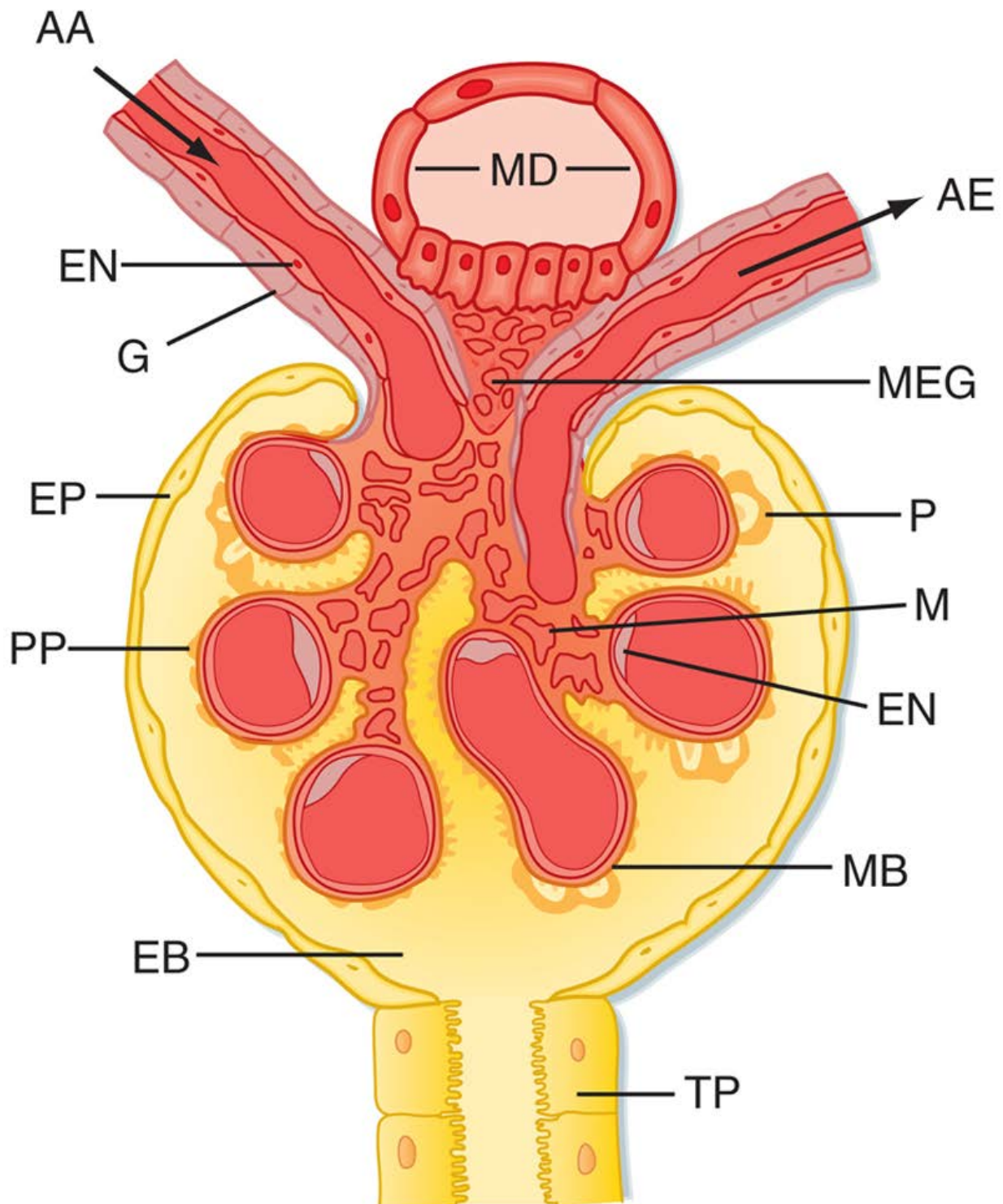


FIG. 33.5 Anatomia do glomérulo e do aparelho justaglomerular. O aparelho justaglomerular é composto da mácula densa (MD) do ramo grosso ascendente, células mesangiais extraglomerulares (MEG) e células granulares (G) produtoras de renina e angiotensina II das arteríolas aferentes (AA). AE, arteríola aferente; EB, espaço de Bowman; EN, célula endotelial; EP, epitélio parietal; M, células mesangiais entre capilares; MB, membrana basal; P, corpo celular do podócito (camada celular visceral); PP, processos podais dos podócitos; TP, célula do túbulo proximal. (Modificado de Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In Alpern RJ, Moe OW, Caplan M [eds]: Seldin and Giebisch's The Kidney, 5ª ed. London, Elsevier, 2013. Figura naquela fonte baseada em Kriz W, Sakai T, et al. [1988]. Morphological aspects of glomerular function. In "Nephrology," A. M. Davison, Vol. 1, Proceedings of the 10th International Congress of Nephrology, 323. Bailliere Tindall, London.)

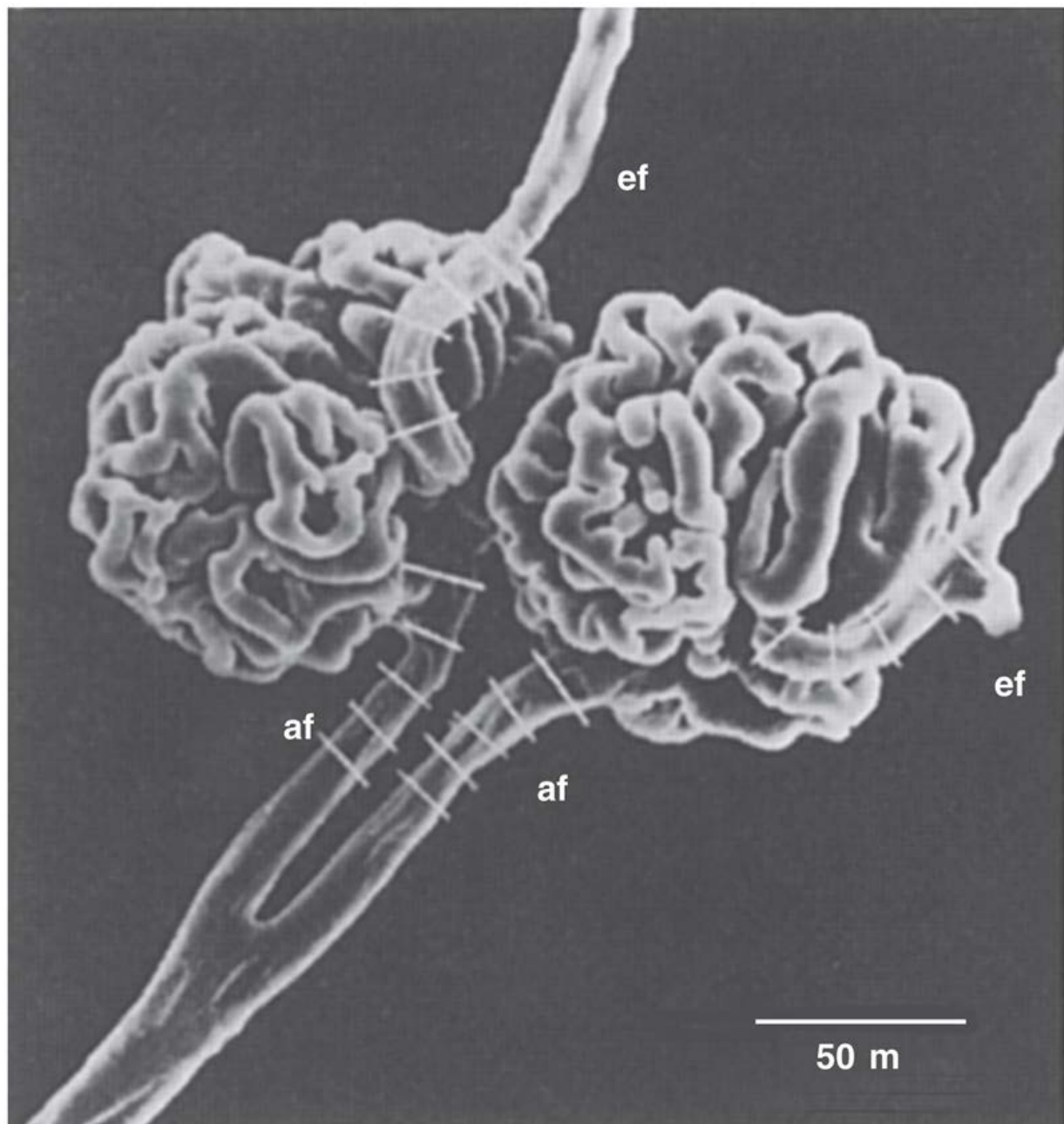


FIG. 33.6 Eletromicrografia de varredura da artéria interlobular, arteríola aferente (af), arteríola eferente (ef) e glomérulo. As barras brancas sobre as arteríolas aferentes e eferentes indicam que elas medem aproximadamente 15 a 20 μm de diâmetro. (De Kimura K et al. Am J Physiol 1990;259:F936.)

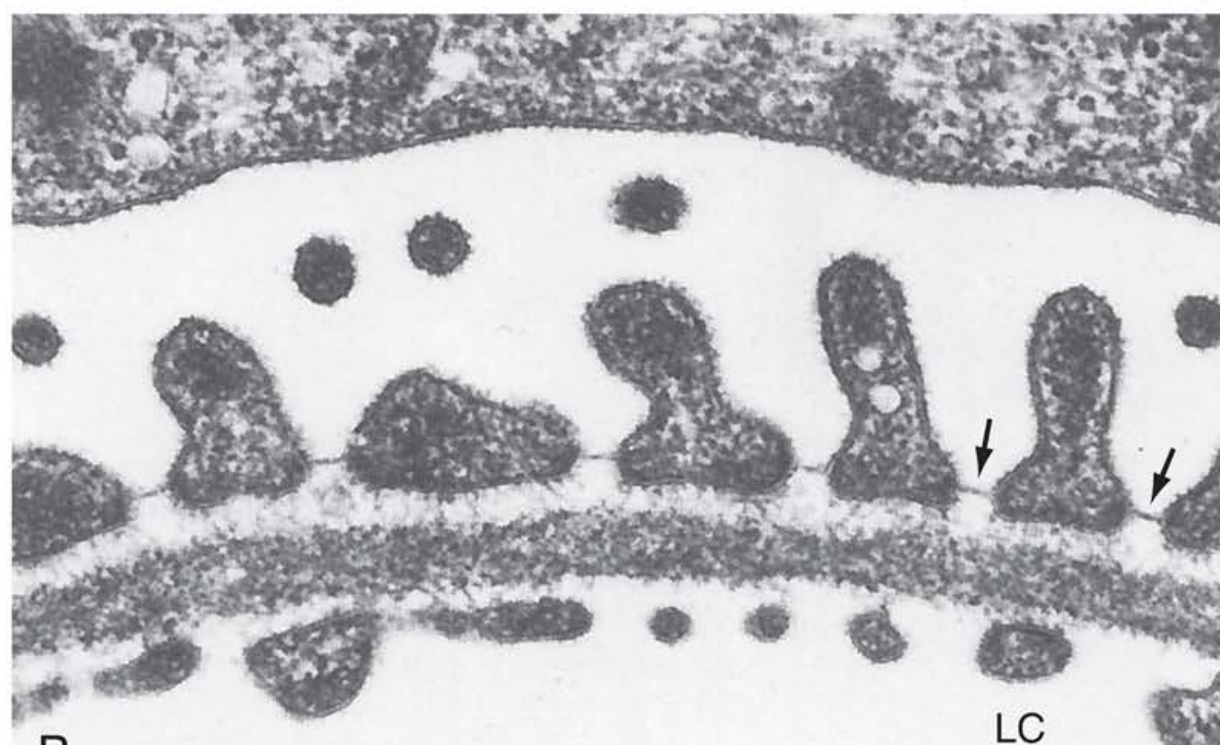
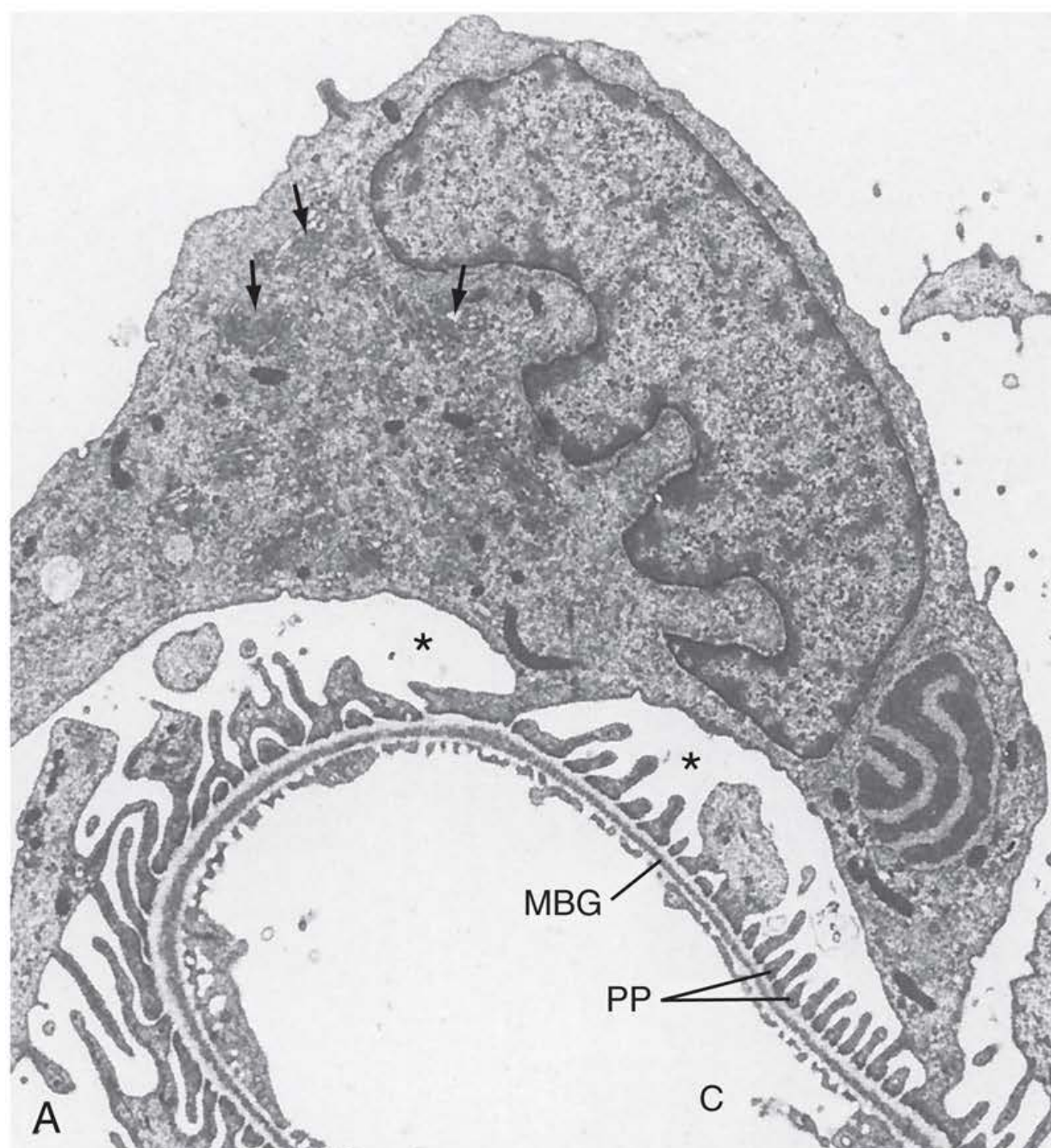
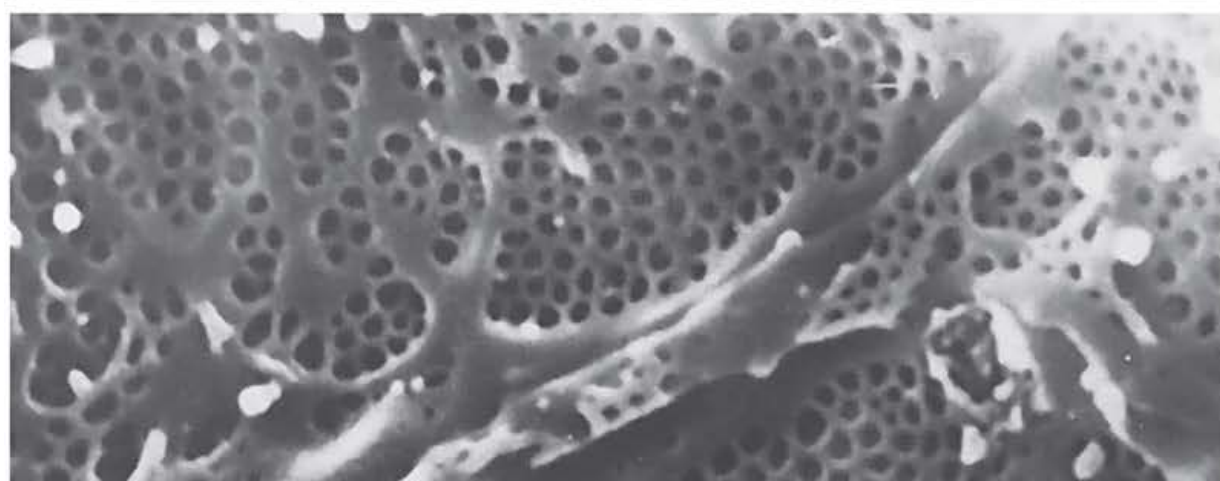


FIG. 33.7 A, Eletromicrografia de um podócito circundando um capilar glomerular. O corpo celular do podócito contém um núcleo grande com três endentações. Os processos celulares do podócito formam os processos podais interdigitantes (PP). As setas no citoplasma do podócito indicam o aparelho de Golgi bem desenvolvido, e o asterisco indica o espaço de Bowman. C, lúmen do capilar; MBG, membrana basal glomerular. B, Eletromicrografia da barreira de filtração de um capilar glomerular. A barreira de filtração é composta de três camadas: endotélio, membrana basal e processos podais dos podócitos. Observe o diafragma de fenda de filtração atravessando o assoalho das fendas de filtração (setas). LC, lúmen do capilar. (De Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M [eds]: Seldin and Giebisch's The Kidney, 5ª ed. London, Elsevier, 2013.)



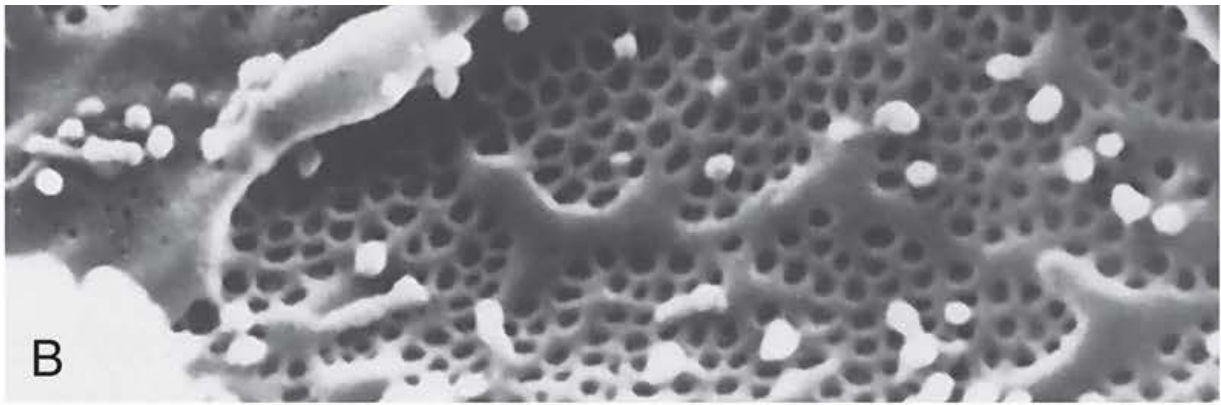


FIG. 33.8 A, Eletromicrografia de varredura mostrando a superfície externa dos capilares glomerulares. Essa é a visão a partir da cápsula de Bowman. Os processos (P) dos podócitos correm do corpo celular (CC) para os capilares, onde por fim se dividem em processos podais. A interdigitação dos processos podais cria as fendas de filtração. B, Eletromicrografia de varredura da superfície interna (face sanguínea) de um capilar glomerular. Essa é a visão a partir do lúmen do capilar. As fenestrações das células endoteliais são vistas como pequenas cavidades de até $700 \text{ \AA}$. (De Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M [eds]: Seldin and Giebisch's The Kidney, 5ª ed. London, Elsevier, 2013.)

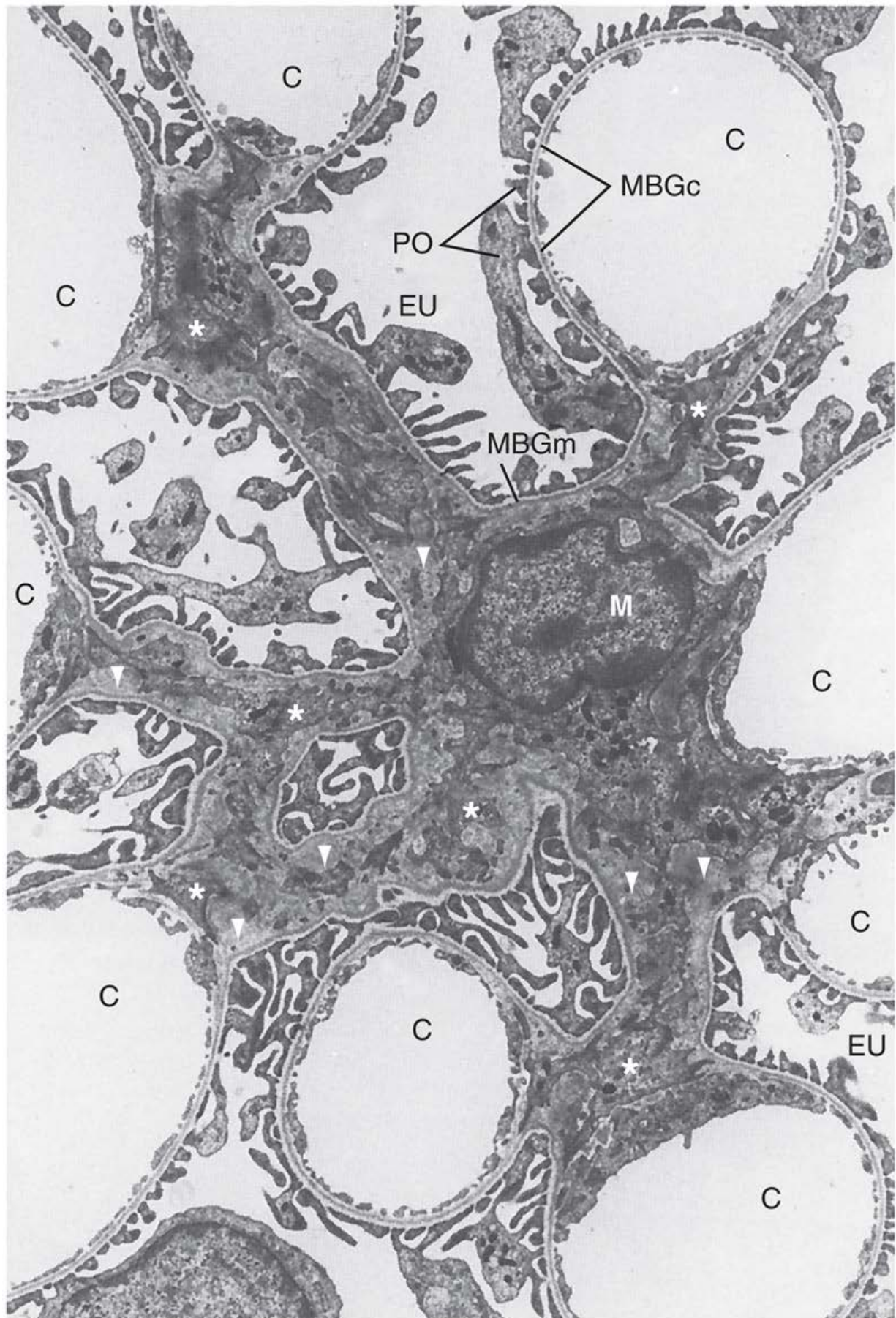


FIG. 33.9 Eletromicrografia do mesângio, a área entre os capilares glomerulares que contém células mesangiais. C, capilares glomerulares; EU, espaço urinário; M, célula mesangial que dá origem a vários processos, alguns marcados por asteriscos; MBGc, membrana basal glomerular capilar circundada por processos podais de podócitos (PO) e células endoteliais; MBGm, membrana basal glomerular mesangial circundada por processos podais de podócitos e células mesangiais. Observe a extensa matriz extracelular circundada por células mesangiais (triângulos) (x4.100). (De Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M [eds]: Seldin and Giebisch's The Kidney, 5ª ed. London, Elsevier, 2013.)

As células endoteliais dos capilares glomerulares são cobertas por uma membrana basal circundada por podócitos. O endotélio capilar, a membrana basal e os processos podais dos podócitos formam a chamada barreira de filtração (Figs. 33.5 e 33.7–33.9). O endotélio é fenestrado (i. e., contém cavidades de 700 Å, onde 1 Å = 10⁻¹⁰ m) e livremente permeável à água, a solutos pequenos (p. ex., Na⁺, ureia e glicose) e à maioria das proteínas, mas não é permeável a hemácias, leucócitos ou plaquetas. Como as células endoteliais expressam glicoproteínas negativamente carregadas em sua superfície, no espaço de Bowman elas minimizam a filtração de albumina, a proteína plasmática mais abundante, e a da maioria das outras proteínas plasmáticas. Além de seu papel como barreira à filtração, as células endoteliais sintetizam várias substâncias vasoativas (p. ex., óxido nítrico [ON], um vasodilatador, e endotelina 1 [ET-1], um vasoconstritor), que são importantes no controle do fluxo do plasma renal (FPR). A membrana basal, que é uma matriz porosa de proteínas com carga negativa (colágeno do tipo IV, laminina, proteoglicanos agrina e perlecan, e fibronectina), é uma importante barreira de filtração às proteínas do plasma. Acredita-se que a membrana basal funcione primariamente como um filtro de carga seletiva, ou seja, a capacidade das proteínas de atravessar o filtro depende da carga.

Os podócitos, que são endocíticos, apresentam longos processos como dedos que cercam a superfície externa dos capilares (Figs. 33.7 e 33.8A). Os processos dos podócitos interdigitam-se para cobrir a membrana basal, e são separados por espaços aparentes chamados de fendas de filtração (Figs. 33.7 e 33.8A). Cada fenda de filtração é atravessada por um diafragma fino que contém poros com dimensão de 40 x 140 Å. O diafragma de fenda de filtração, que aparece como uma estrutura contínua quando observado pela microscopia eletrônica (Fig. 33.7B), é composto de várias proteínas, tais como nefrina (NPHS1), NEPH-1 e podocina (NPHS2), além de proteínas intracelulares que se associam ao diafragma de fenda, tais como α -actinina 4 (ACTN4) e CDP2-AP (Figs. 33.10 e 33.11). As fendas de filtração, que atuam primariamente como filtros seletivos de tamanho, reduzem a filtração de proteínas e macromoléculas que cruzam a membrana basal para entrarem no espaço de Bowman. Como tanto a membrana basal quanto as fendas de filtração contêm glicoproteínas de carga negativa, algumas proteínas são retidas (i. e., não filtradas no espaço de Bowman) com base em tamanho e carga. No caso das moléculas com um raio molecular efetivo entre 18 e 42 Å as moléculas catiônicas são filtradas mais rapidamente que as aniônicas.

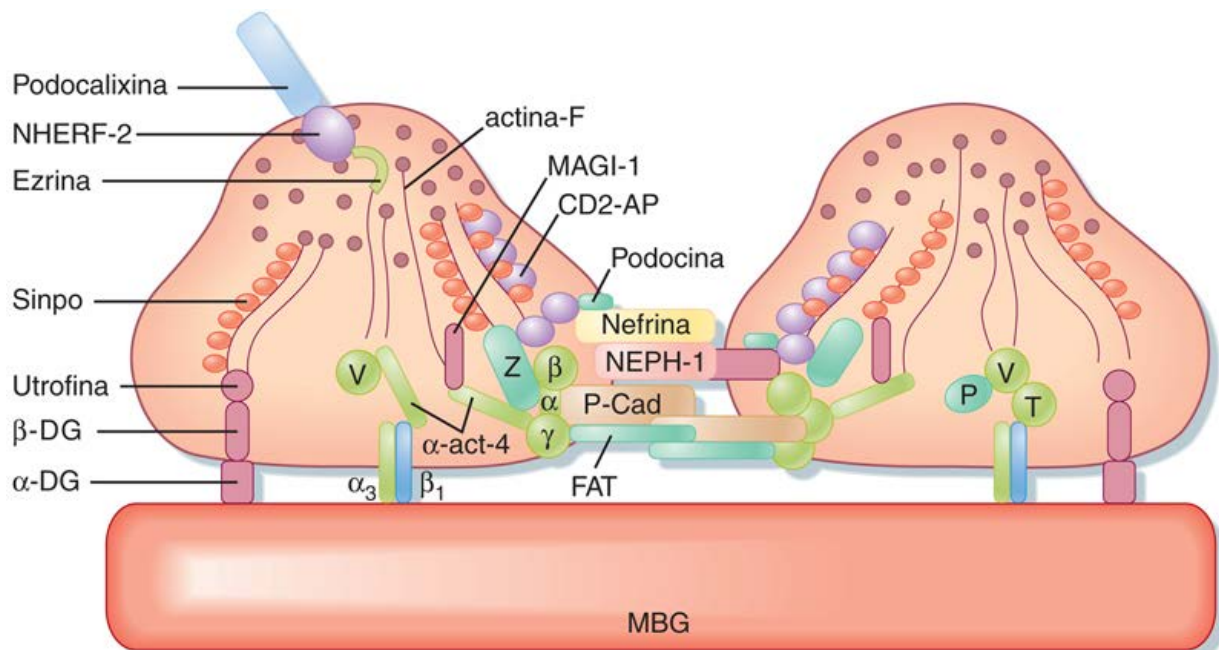


FIG. 33.10 Anatomia dos processos podais dos podócitos. Esta figura ilustra as proteínas que constituem o diafragma de fenda entre dois processos podais adjacentes. A nefrina e a NEPH1 são proteínas que atravessam a membrana e apresentam grandes domínios extracelulares que interagem. A podocina, também uma proteína que atravessa a membrana, organiza a nefrina e a NEPH1 em microdomínios específicos na membrana plasmática, o que é importante para os eventos sinalizadores que determinam a integridade estrutural dos processos podais dos podócitos. Muitas das proteínas que compõem o diafragma de fenda interagem com proteínas adaptadoras dentro da célula, tais como a CD2-AP. As proteínas adaptadoras ligam-se ao citoesqueleto de actina filamentosa (actina-F), que, por sua vez, liga-se direta ou indiretamente a proteínas como $\alpha_3\beta_1$ e MAGI-1. Essas interagem com proteínas expressas pela membrana basal glomerular (MBG). α -act-4, α -actinina 4; $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ integrina, α -DG; α -distroglicano, CD2-AP, uma proteína adaptadora que liga nefrina e podocina a proteínas intracelulares; FAT, uma protocaderina que organiza a polimerização da actina; MAGI-1, uma proteína guanilatoquinase associada à membrana; NHERF-2, fator 2 regulatório permutador de Na⁺ e H⁺; P, paxilina; P-Cad, P-caderina; Sinpo, sinaptopodina; T, talina; V, vinculina; Z, zona de oclusão. (Adaptado de Mundel P, Shankland S.J. J Am Soc Nephrol 2002;13:3005.)

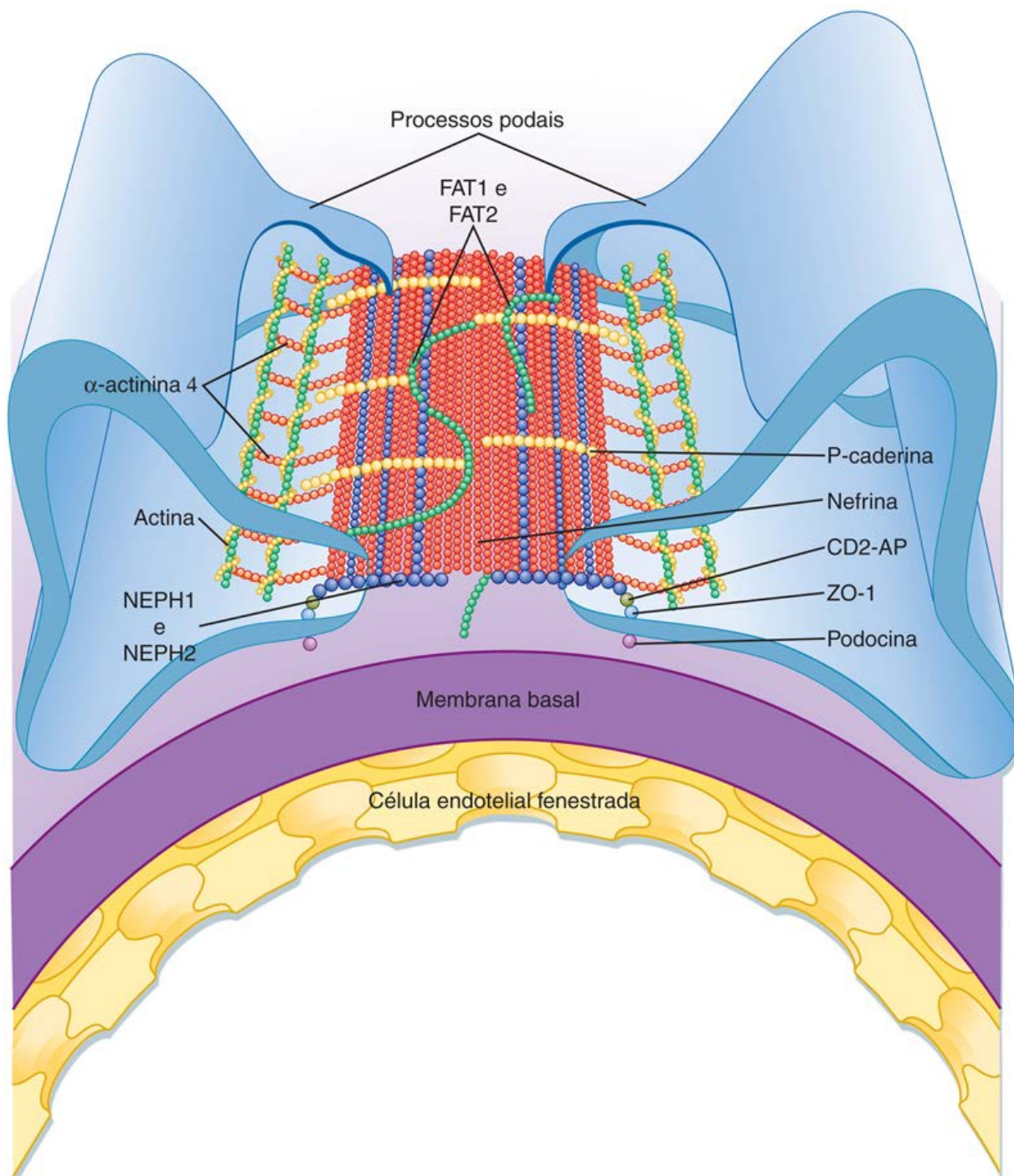


FIG. 33.11 Visão geral das principais proteínas que formam o diafragma de fenda. As nefrinas (vermelho) de processos podais opostos interdigitam-se no centro da fenda. Na fenda, a nefrina interage com NEPH1 e NEPH2 (azul), FAT1 e FAT2 (verde) e P-caderina. Os domínios intracelulares de nefrina, NEPH1 e NEPH2 interagem com podocina e CD2-AP, que conectam essas proteínas do diafragma de fenda a ZO-1, α -actinina 4 e actina. (Modificado de Tryggvason K et al. N Engl J Med 2006;354:1387.)

Outro componente importante do corpúsculo renal é o mesângio, que consiste em células mesangiais e matriz mesangial (Fig. 33.9). As células mesangiais, as quais possuem muitas propriedades das células de músculo liso, fornecem suporte estrutural para os capilares glomerulares, secretam matriz extracelular, exibem atividade fagocitária removendo macromoléculas do mesângio, e secretam prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Como elas também contraem e estão adjacentes aos capilares glomerulares, as células mesangiais podem influenciar a TFG por meio da regulação do fluxo sanguíneo através dos capilares glomerulares ou alterando a área de superfície capilar. As células mesangiais localizadas externamente ao glomérulo (entre as arteríolas aferentes e eferentes) são chamadas de células mesangiais extraglomerulares.



A síndrome nefrótica é produzida por vários distúrbios e caracteriza-se por uma permeabilidade aumentada dos capilares glomerulares a proteínas e pela perda da estrutura normal do podócito, como a supressão (i. e., afinamento) dos processos podais. A elevada permeabilidade a proteínas resulta em aumento da excreção urinária de proteínas (proteinúria). Portanto, o aparecimento de proteínas na urina pode indicar doença renal. Os indivíduos com esta síndrome frequentemente desenvolvem hipoalbuminemia em consequência da proteinúria. Além disso, comumente observa-se edema generalizado nos indivíduos nefróticos. As mutações em vários genes que codificam proteínas do diafragma de fenda (Figs. 33.10 e 33.11), como nefrina, NEPH-1 e podocina, ou proteínas intracelulares que interagem funcionalmente com as proteínas do diafragma de fenda, como CD2-AP e α -actinina 4 (ACTN4), resultam em proteinúria e doença renal. Por exemplo, mutações no gene da nefrina (NPHS1) na síndrome nefrótica congênita levam a diafragmas de fenda anormais ou ausentes, causando proteinúria intensa e falência renal. Por outro lado, as mutações no gene da podocina (NPHS2) causam síndrome nefrótica autossômica recessiva resistente a esteroides. Tanto essas mutações de ocorrência natural como os estudos knockout em camundongos demonstraram que nefrina, NEPH-1, podocina, CD2-AP e α -actinina 4 desempenham papéis-chave na estrutura e na função normais dos podócitos glomerulares.



Na clínica

As células mesangiais estão envolvidas no desenvolvimento da doença glomerular mediada por complexo imune. Como a membrana basal glomerular não circunda completamente todos os capilares glomerulares (Fig. 33.9), alguns complexos imunes podem escapar do sangue e entrar no mesângio sem atravessar a membrana basal glomerular. O acúmulo de complexos imunes induz a infiltração mesangial de células inflamatórias e promove a produção local de citocina e autocóide pró-inflamatórios. Essas citocinas e autocóides aumentam a resposta inflamatória iniciada pelos complexos imunes, o que pode, em última instância, levar a expansão mesangial, cicatriz e obliteração do glomérulo.

Ultraestrutura do Aparelho Justaglomerular

O aparelho justaglomerular é componente de um importante mecanismo de retroalimentação, a retroalimentação tubuloglomerular, descrita adiante neste capítulo. As estruturas que compõem o aparelho justaglomerular (Fig. 33.5) são:

1. A mácula densa do ramo grosso ascendente
2. As células mesangiais extraglomerulares
3. As células granulares da arteríola aferente produtoras de renina e de angiotensina II.



Na clínica

A síndrome de Alport caracteriza-se por hematúria (i. e., sangue na urina) e glomerulonefrite progressiva (i. e., inflamação dos capilares glomerulares), e é responsável por 1% a 2% de todos os casos de DRET. A síndrome de Alport é causada por mutações no colágeno do tipo IV, um componente importante da membrana basal glomerular. Em aproximadamente 80% dos pacientes com síndrome de Alport, a doença é ligada ao cromossomo X com mutações no gene COL4A5. Cerca de 15% dos pacientes também apresentam mutações nos genes do colágeno do tipo IV (COL4A3 e COL4A4); seis foram identificadas, mas o padrão de herança é autossômico recessivo. Os restantes 5% dos pacientes com síndrome de Alport apresentam doença autossômica dominante que surge de mutações heterozigotas nos genes COL4A3 ou COL4A4. Na síndrome de Alport, a membrana basal glomerular torna-se irregular na espessura e não é capaz de servir como uma eficaz barreira de filtração para as células sanguíneas e as proteínas.

As células da mácula densa constituem uma região morfológicamente distinta do ramo grosso ascendente. Essa região passa através do ângulo formado pelas arteríolas aferentes e eferentes do mesmo néfron. As células da mácula densa fazem contato com as células mesangiais extraglomerulares e com as células granulares das arteríolas aferentes. As células granulares das arteríolas aferentes contêm miofilamentos da musculatura lisa e — o que é importante — produzem, estocam e liberam renina em resposta aos sinais associados à redução do efetivo volume circulatório e da perfusão renal. A renina está envolvida na geração proteolítica de angiotensina II e, em última instância, na secreção de aldosterona (veja o Cap. 35). O aparelho justaglomerular é um componente do mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular envolvido na autorregulação do FSR e da TFG.

Inervação dos Rins

Os nervos renais regulam o FSR, a TFG e a reabsorção de sal e água pelo néfron. O suprimento nervoso aos rins consiste em fibras nervosas simpáticas que se originam no plexo celíaco. Não há inervação parassimpática correspondente. As fibras adrenérgicas que inervam os rins liberam noradrenalina e se situam adjacentes às células musculares lisas dos ramos principais da artéria renal (artérias interlobar, arqueada e interlobular), bem como das arteríolas aferentes e eferentes. Além disso, os nervos simpáticos inervam as células granulares produtoras de renina das arteríolas aferentes. A secreção de renina é estimulada pela atividade simpática elevada. As fibras nervosas também inervam o túbulo proximal, a alça de Henle, o túbulo distal e o ducto coletor; a ativação desses nervos aumenta a reabsorção de Na^+ por esses segmentos do néfron.

Avaliação da Função Renal

As ações coordenadas dos vários segmentos do néfron determina a quantidade final de uma substância que aparece na urina. Isso constitui três processos gerais: (1) filtração glomerular, (2) reabsorção da substância do líquido tubular de volta para o sangue, e (3) (em alguns casos) secreção da substância do sangue para o líquido tubular. O primeiro passo na formação da urina pelos rins é a produção de um ultrafiltrado de plasma através do glomérulo. Os processos de filtração glomerular e regulação do FSR e da TFG são discutidos adiante neste capítulo. O conceito de clearance renal, que é a base teórica para as mensurações do FSR e da TFG, é apresentado na seção seguinte. A reabsorção e a secreção serão discutidas nos capítulos subsequentes.

Clearance Renal

O conceito de clearance renal baseia-se no princípio de Fick (i. e., balanço de massa ou conservação de massa). A [Figura 33.12](#) ilustra os vários fatores necessários para descrever as relações do balanço de massa de um rim. A artéria renal é a única fonte de entrada no rim de substâncias não sintetizadas por esse órgão, enquanto a veia renal e o ureter constituem as duas principais vias de saída. Em outras palavras, uma substância não metabolizada que entre na circulação renal por via da artéria renal pode deixar essa circulação somente por meio da veia renal (i. e., a fração não filtrada mais qualquer quantidade filtrada subsequentemente reabsorvida de volta no sangue) ou do ureter (as frações filtradas e secretadas combinadas menos qualquer reabsorção tubular). A equação seguinte define a relação do balanço de massa:

$$P_x^a \times \text{FPR}^a = (P_x^v \times \text{FPR}^v) + (U_x \times \dot{V}) \quad \text{Equação 33.1}$$

onde

P_x^a e P_x^v são as concentrações da substância “x” no plasma da artéria renal e da veia renal, respectivamente
 FPR^a e FPR^v são velocidades de fluxo do plasma renal na artéria e na veia, respectivamente
 U_x é a concentração da substância “x” na urina
 $\dot{V}$ é a velocidade do fluxo urinário

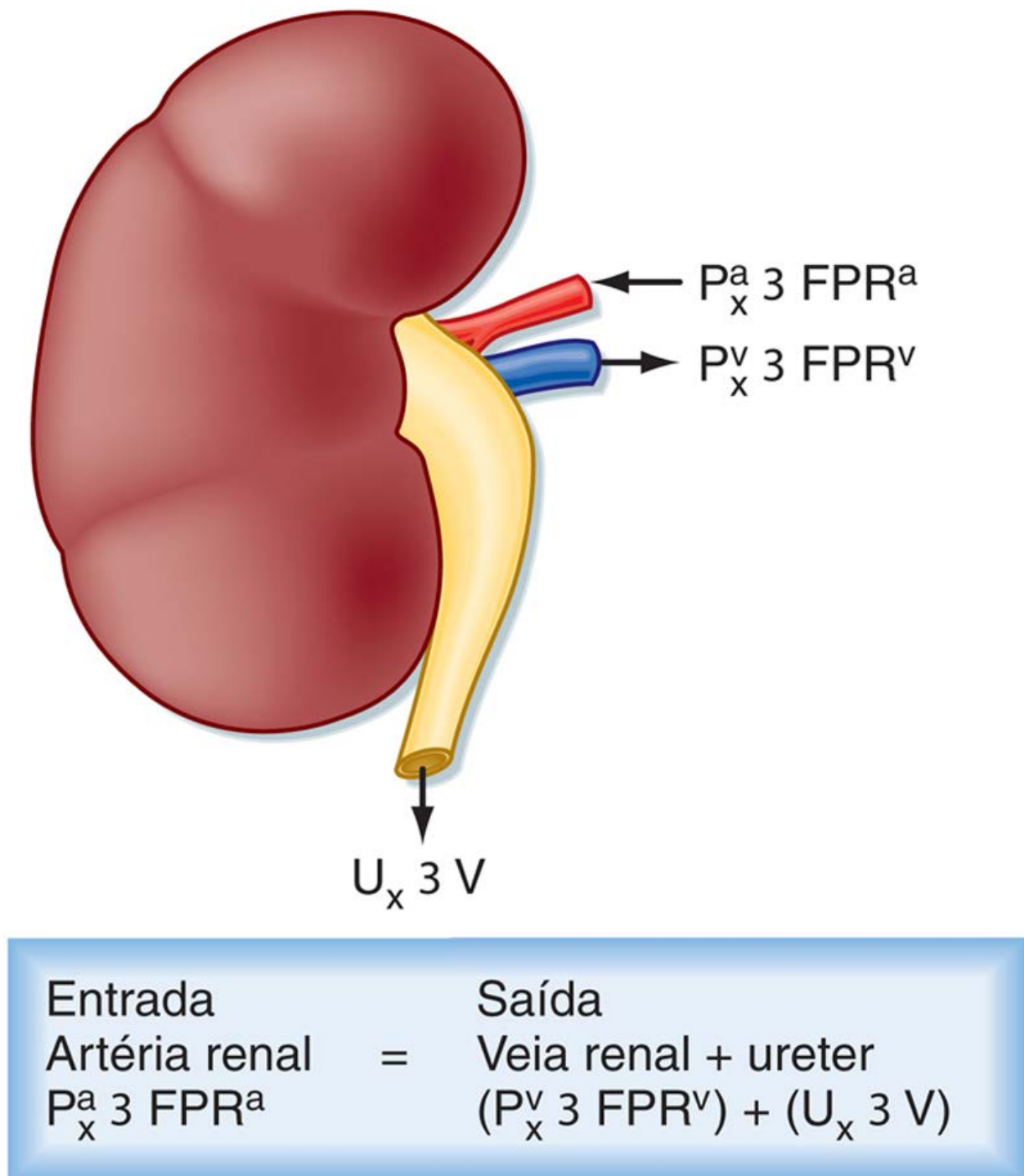


FIG. 33.12 Relações do balanço de massa para o rim. Veja o texto para conhecer o significado dos símbolos.

Essa relação permite o cálculo da quantidade da substância "x" excretada na urina versus a quantidade que retorna à circulação sistêmica no sangue venoso renal. Assim, para qualquer substância não sintetizada nem metabolizada, a quantidade que entra nos rins é igual à quantidade que sai dos rins em urina mais a quantidade que sai dos rins no sangue venoso renal.

O princípio do clearance renal enfatiza a função excretória dos rins; ele considera somente a velocidade com a qual uma substância é excretada na urina e não sua velocidade de retorno à circulação sistêmica na veia renal. Portanto, em termos de balanço de massa (Equação 33.1), a velocidade de excreção urinária da substância "x" ($U_x \times V$) é proporcional à concentração plasmática da substância "x" (P_x^a):

$$P_x^a \propto U_x \times \dot{V} \quad \text{Equação 33.2}$$

Para igualar a velocidade de excreção urinária da substância "x" à sua concentração plasmática arterial renal, é necessário determinar a velocidade com a qual ela é removida do plasma pelos rins. Essa velocidade de remoção é o clearance (C_x):

$$P_x^a \times C_x = U_x \times \dot{V} \quad \text{Equação 33.3}$$

Se a [Equação 33.3](#) for reorganizada e se assumirmos que a concentração plasmática da substância “x” na artéria renal (P_x^a) é idêntica à sua concentração plasmática em uma amostra de qualquer vaso sanguíneo periférico (P_x), obteremos a seguinte relação:

$$C_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P_x} \quad \text{Equação 33.4}$$

O clearance tem as dimensões de volume/tempo, e representa um volume de plasma do qual toda a substância tenha sido removida e excretada na urina por unidade de tempo. Este último ponto é mais bem ilustrado ao considerar o exemplo seguinte. Se uma substância estiver presente na urina a uma concentração de 100 mg/mL e a velocidade do fluxo urinário for 1 mL/min, a velocidade de excreção dessa substância será calculada como segue:

$$\begin{aligned} \text{Velocidade de excreção} &= U_x \times \dot{V} = 100 \text{ mg/mL} \\ &\times 1 \text{ mL/min} = 100 \text{ mg/min} \end{aligned} \quad \text{Equação 33.5}$$

Se essa substância estiver presente no plasma a uma concentração de 1 mg/mL, seu clearance, de acordo com a [Equação 33.4](#), é o seguinte:

$$C_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P_x} = \frac{100 \text{ mg/min}}{1 \text{ mg/mL}} = 100 \text{ mL/min} \quad \text{Equação 33.6}$$

Em outras palavras, 100 mL de plasma serão completamente depurados da substância “x” a cada minuto. A definição de clearance como um volume de plasma do qual toda substância tenha sido removida e excretada na urina por unidade de tempo é de certa forma incorreta porque ele não é um volume real de plasma; em vez disso, é um volume virtual.^c O conceito de clearance é importante porque ele pode ser usado para medir a TFG e o FPR e determinar se uma substância é reabsorvida ou secretada ao longo do néfron.

Taxa de Filtração Glomerular

A TFG é igual à soma das taxas de filtração de todos os néfrons funcionais. Portanto, ela é um índice agregado da função renal. Uma queda na TFG geralmente significa que a doença renal está progredindo, ao passo que um aumento geralmente sugere recuperação. Assim, a análise seriada da TFG de um paciente é essencial para avaliar a gravidade e o curso da doença renal.

A creatinina é um subproduto do metabolismo normal da creatina do músculo esquelético, e é filtrada livremente através do glomérulo para o espaço de Bowman. Ela é gerada normalmente pelo organismo a uma velocidade relativamente constante, e — a princípio — ela não é consideravelmente reabsorvida, secretada ou metabolizada pelas células do néfron após sua filtração. Assim, a quantidade de creatinina excretada na urina por minuto é relativamente constante em uma condição estável (i. e., quando [a creatinina] está constante) e igual à quantidade de creatinina filtrada no glomérulo a cada minuto ([Fig. 33.13](#)):

$$\begin{aligned} \text{Quantidade filtrada} &= \text{Quantidade excretada} \\ \text{TFG} \times P_{Cr} &= U_{Cr} \times \dot{V} \end{aligned} \quad \text{Equação 33.7}$$

onde

P_{Cr} = concentração plasmática de creatinina
 U_{Cr} = concentração urinária de creatinina
 $\dot{V}$ = fluxo urinário

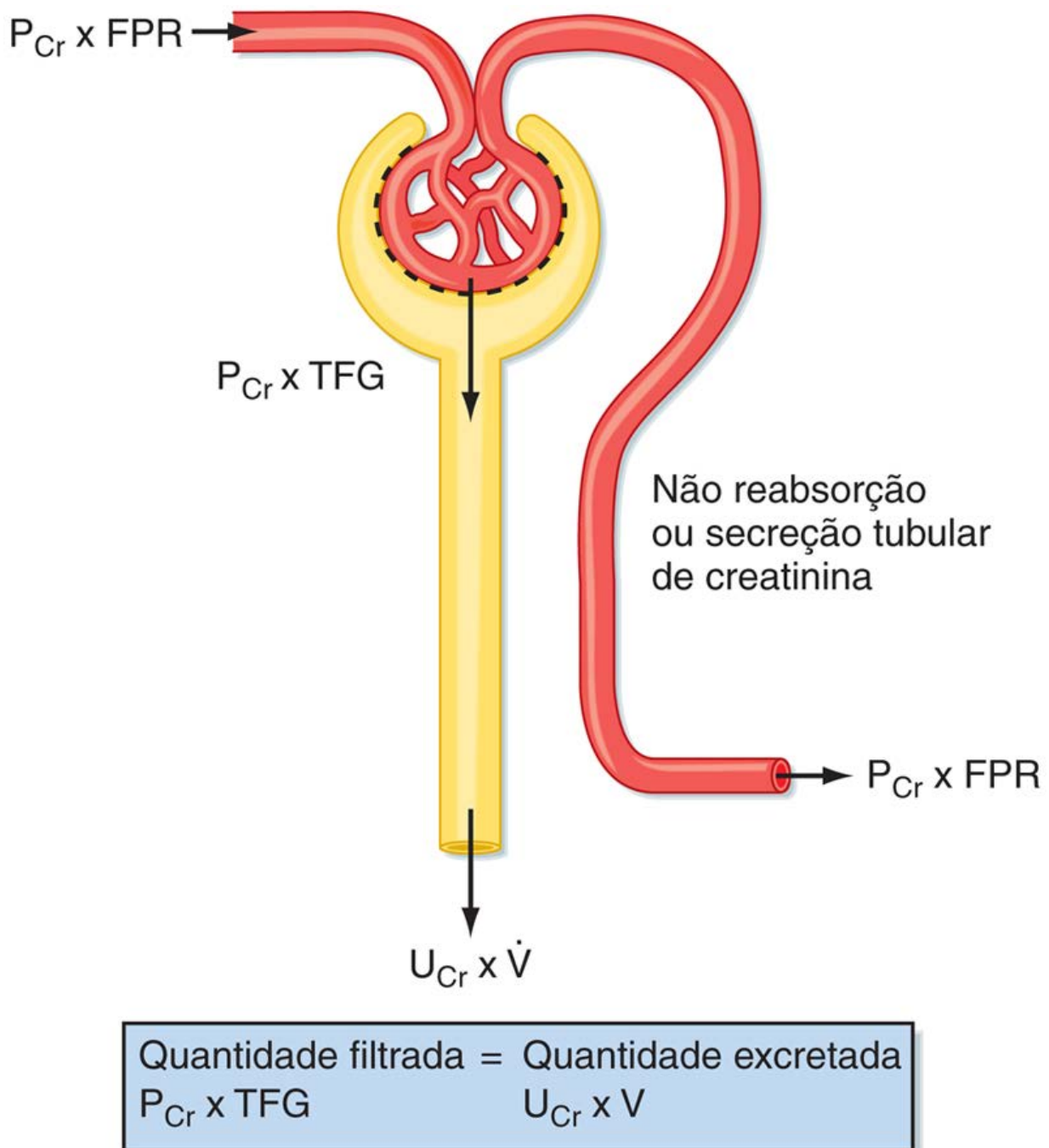


FIG. 33.13 Processamento renal de creatinina. A creatinina é filtrada livremente através do glomérulo e, a princípio, não é reabsorvida, secretada ou metabolizada pelo néfron. Observe que toda a creatinina que chega ao rim pela artéria renal não é filtrada no glomérulo (normalmente, 15% a 20% da creatinina plasmática é filtrada). A porção que não é filtrada retorna à circulação sistêmica pela veia renal. FPR, fluxo do plasma renal; P_{Cr} , concentração plasmática de creatinina; U_{Cr} , concentração urinária de creatinina; V , velocidade do fluxo urinário.

Se a [Equação 33.7](#) for resolvida para TFG:

$$TFG = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}} \quad \text{Equação 33.8}$$

Essa equação é a mesma que a usada para o clearance ([Equação 33.4](#)). Assim, a medida do clearance de creatinina (Cl_{Cr}) pode ser usada clinicamente para determinar a TFG em condição estável. O clearance tem as dimensões de volume/tempo, e isso representa um volume equivalente de plasma do qual toda a substância tenha sido removida e excretada na urina por unidade de tempo.

A creatinina não é a única substância que pode ser usada para medir a TFG; qualquer substância que satisfaça os seguintes critérios pode servir como um marcador apropriado. A substância deve:

1. alcançar uma concentração plasmática estável

2. ser filtrada livremente através do glomérulo para o espaço de Bowman
3. não ser reabsorvida ou secretada pelo néfron
4. não ser metabolizada ou produzida pelo rim
5. não alterar a TFG

Nem toda a creatinina (ou outras substâncias usadas para medir a TFG) que entra no rim no plasma arterial renal é filtrada no glomérulo. Do mesmo modo, nem todo o plasma que entra nos rins é filtrado. Embora quase todo o plasma que entra nos rins pela artéria renal passe através do glomérulo, aproximadamente 10% não o fazem. A porção de plasma filtrada é chamada de fração de filtração e é determinada da seguinte forma:

$$\text{Fração de filtração} = \frac{\text{TFG}}{\text{FPR}} \quad \text{Equação 33.9}$$

Em condições normais, a fração de filtração perfaz uma média de 0,15 a 0,20, o que significa que somente 15% a 20% do plasma que entra no glomérulo é de fato filtrado. Os 80% a 85% restantes continuam pelos capilares glomerulares, arteríolas eferentes e capilares peritubulares antes de finalmente retornarem à circulação sistêmica pela veia renal.

Filtração Glomerular

O primeiro passo na formação da urina é a ultrafiltração do plasma pelo glomérulo. Nos adultos normais, a TFG varia de 90 a 140 mL/min nos homens e de 80 a 125 mL/min nas mulheres. Portanto, em 24 horas, até 180 litros de plasma são filtrados pelos glomérulos. O ultrafiltrado de plasma é desprovido de elementos celulares (i. e., hemácias, leucócitos e plaquetas) e é essencialmente desprovido de proteínas. A concentração de sais e moléculas orgânicas (p. ex., glicose e aminoácidos) é similar no plasma e no ultrafiltrado. As forças de Starling impulsionam a ultrafiltração através dos capilares glomerulares, e mudanças nessas forças alteram a TFG. A TFG e o FPR são mantidos normalmente dentro de variações muito estreitas por um fenômeno chamado autorregulação. As próximas seções deste capítulo apresentam a composição do filtrado glomerular, a dinâmica de sua formação, e a relação entre FPR e TFG. Além disso, discutem-se os fatores que contribuem para a autorregulação e a regulação da TFG e do FSR.



Na clínica

Usa-se o clearance de creatinina (CrCl) para estimar a TFG na prática clínica. Ela é sintetizada a uma taxa relativamente constante, e a quantidade produzida é proporcional à massa muscular total. Entretanto, a creatinina não é uma substância perfeita para mensurar a TFG porque uma pequena quantidade é secretada pelo sistema secretor de cátion orgânico no túbulo proximal (veja o [Cap. 34](#)). O erro introduzido por esse componente secretório é de aproximadamente 10%. Então, a quantidade de creatinina excretada na urina excede em 10% a quantidade esperada da filtração sozinha. Contudo, o método usado para medir a concentração plasmática de creatinina (P_{Cr}) superestima o valor real em 10%. Consequentemente, os dois erros cancelam um ao outro e, na maioria das situações clínicas, o CrCl fornece uma medição razoavelmente precisa da TFG.



Na clínica

Uma queda na TFG pode ser o primeiro e único sinal clínico de doença renal. Portanto, a mensuração da TGF é importante quando se suspeita de doença renal. A perda de 50% dos néfrons funcionais reduz a TFG apenas em aproximadamente 25%. O declínio na TFG não é de 50%, pois os néfrons remanescentes compensam. Como as mensurações da TFG são morosas, no contexto clínico usualmente avalia-se a função renal por meio da mensuração da concentração plasmática de creatinina (P_{Cr}), que é inversamente relacionada à TFG ([Fig. 33.14](#)). Entretanto, como a [Figura 33.14](#) mostra, em um contexto clínico é necessário que a TFG decline substancialmente antes que se detecte aumento na P_{Cr} . Por exemplo, uma queda na TFG de 120 para 100 mL/min é acompanhada pela elevação de 1 para 1,2 mg/dL na P_{Cr} . Essa alteração na P_{Cr} pode aparentar ser não significativa, mas, na verdade, indica uma redução de aproximadamente 20% na TFG. No contexto clínico, a TFG estimada (TFGe) também inclui a consideração de vários outros fatores além da concentração plasmática de creatinina, tais como idade, sexo, tamanho corporal e raça. No site <https://www.kidney.org/apps/professionals/egfr-calculator> é possível baixar gratuitamente um aplicativo para calcular a TFGe.

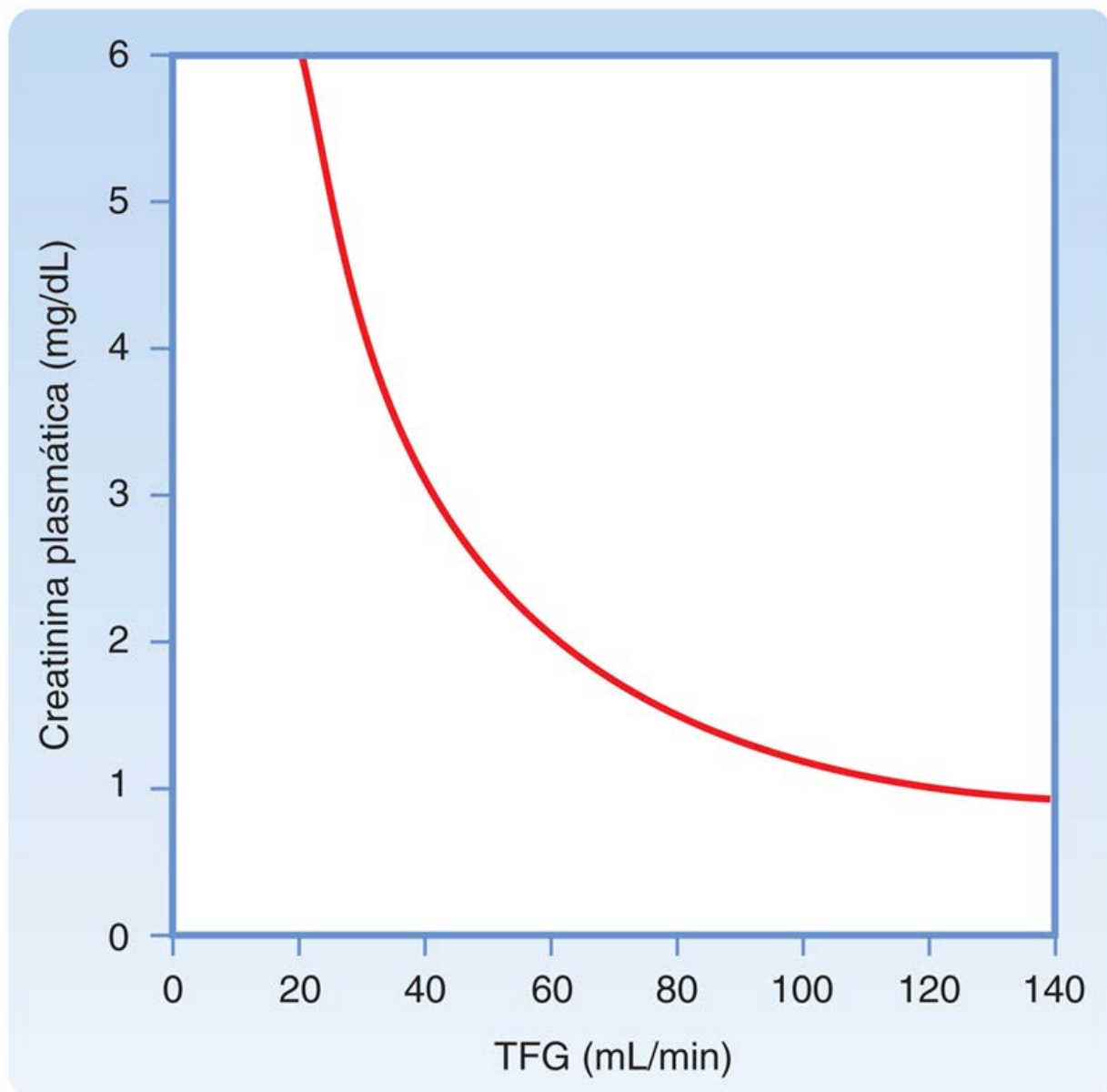


FIG. 33.14 Relação entre TFG e [creatinina] plasmática (P_{Cr}). A quantidade de creatinina filtrada é igual à quantidade excretada; portanto, $TFG \times P_{Cr} = U_{Cr} \times V$. Como a produção de creatinina é constante, a excreção deve ser também constante a fim de manter o equilíbrio de creatinina. Assim, se a TFG cai de 120 para 60 mL/min, a P_{Cr} deve aumentar de 1 para 2 mg/dL para manter a filtração de creatinina e sua excreção iguais à taxa de produção.

Determinantes da Composição do Ultrafiltrado

A barreira de filtração glomerular determina a composição do ultrafiltrado de plasma. Ela limita a filtração de moléculas com base tanto em tamanho quanto em carga elétrica (Fig. 33.15). Em geral, moléculas neutras com raio menor que aproximadamente 18 Å são filtradas livremente, moléculas maiores que aproximadamente 42 Å não são filtradas, e moléculas entre 18 e 42 Å são filtradas em vários graus. A Figura 33.15 mostra como a carga elétrica afeta a filtração das macromoléculas (p. ex., dextranos) pelo glomérulo. Os dextranos são uma família de polissacarídeos exógenos produzidos em vários pesos moleculares. Eles podem ser eletricamente neutros ou ter carga negativa (polianiónicos) ou positiva (policatiônicos). À medida que o tamanho (i. e., o raio molecular efetivo) de uma molécula de dextrano aumenta, a velocidade com que ela é filtrada diminui. Para um dado raio molecular, as moléculas catiônicas são filtradas mais rapidamente que as aniônicas. A reduzida velocidade de filtração das moléculas aniônicas é explicada pela presença de glicoproteínas carregadas negativamente na superfície de todos os componentes da barreira de filtração glomerular. Essas glicoproteínas carregadas repelem moléculas similarmente carregadas. Como a maior parte das proteínas do plasma é carregada negativamente, a carga negativa na barreira de filtração limita mais a filtração das proteínas aniônicas do que a das neutras e polianiónicas com raio molecular entre 18 e 42 Å. Por exemplo, a albumina sérica, uma proteína aniônica que tem raio molecular efetivo de 35,5 Å, é fracamente filtrada. Como a pequena quantidade de albumina filtrada é normalmente reabsorvida avidamente pelo túbulo proximal, quase nenhuma albumina aparece na urina.

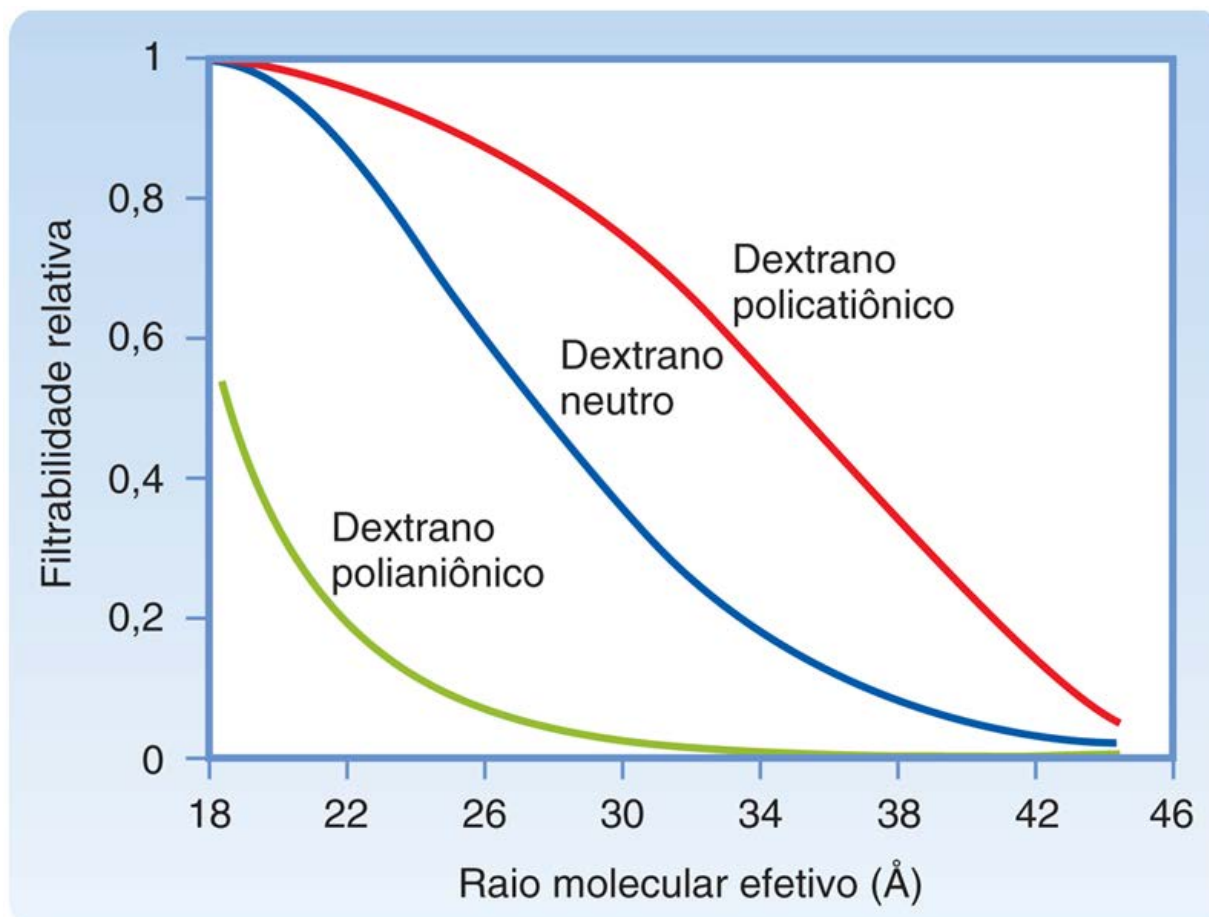


FIG. 33.15 Influência do tamanho e da carga elétrica do dextrano sobre sua filtrabilidade. O valor 1 indica que ele é filtrado livremente, enquanto o valor zero indica que ele não é filtrado. A filtrabilidade dos dextranos entre 18 e 42 Å depende da carga. Os dextranos maiores que 42 Å não são filtrados independentemente da carga, e os dextranos policatiónicos e neutros menores que 18 Å são filtrados livremente. As principais proteínas no plasma são a albumina e as imunoglobulinas. Como os raios moleculares efetivos da imunoglobulina (Ig)G (53 Å) e da IgM (>100 Å) são maiores que 42 Å, elas não são filtradas. Embora o raio molecular efetivo da albumina seja de 35 Å, ela é uma proteína polianiónica, portanto não atravessa a barreira de filtração em grau significativo.



Na clínica

A importância das cargas negativas na barreira de filtração para restringir a filtração de proteínas do plasma é mostrada nas Figuras 33.15 e 33.16. A remoção das cargas negativas da barreira de filtração faz que as proteínas sejam filtradas unicamente com base em seu raio molecular efetivo (Fig. 33.16). Consequentemente, em qualquer raio molecular entre 18 e 42 Å, a filtração de proteínas polianiónicas excederá a filtração que prevalece no estado normal (no qual a barreira de filtração tem cargas aniônicas). Em várias doenças glomerulares, as cargas negativas na barreira de filtração estão reduzidas em função de inflamação e lesão imunológica. Como resultado, a filtração de proteínas aniônicas com raio entre 18 e 42 Å está aumentada. Quando as proteínas filtradas excedem a capacidade do túbulo proximal de absorvê-las e catabolizá-las, as proteínas aniônicas começam a aparecer na urina (proteinúria), o que é um marcador de doença renal.

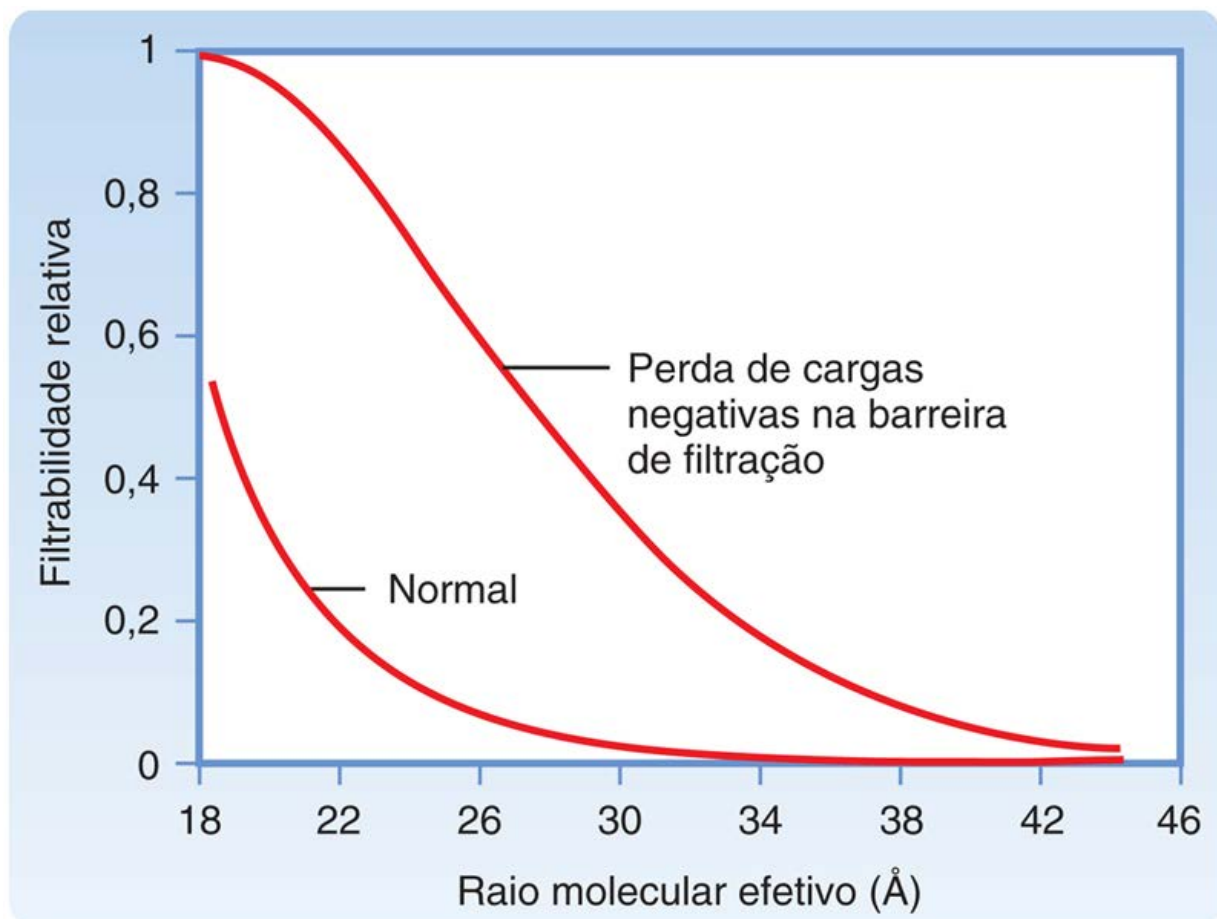


FIG. 33.16 A redução das cargas negativas na parede glomerular resulta em filtração de proteínas com base apenas no tamanho. Nessa situação, a filtrabilidade relativa das proteínas depende somente do raio molecular. Assim, a excreção de proteínas polianiónicas (18-42 Å) na urina aumenta porque mais proteínas desse tamanho são filtradas.

Dinâmica da Ultrafiltração

As forças responsáveis pela filtração glomerular do plasma são as mesmas que aquelas de outros leitos capilares. A ultrafiltração ocorre porque as forças de Sterling (i. e., pressões hidráulica e oncótica) combinam-se para impulsionar o fluxo do lúmen dos capilares glomerulares através da barreira de filtração e para o espaço de Bowman (Fig. 33.17). A pressão hidráulica dentro do capilar glomerular (P_{CG}) é orientada para promover o movimento do líquido do capilar glomerular para o espaço de Bowman. Como em condições normais o ultrafiltrado glomerular é essencialmente livre de proteínas, devido em grande parte à escassez de proteínas no soro com raio menor que 18 Å que possam ser efetivamente filtradas, o coeficiente de reflexão (σ) para proteínas através do capilar glomerular é de essencialmente 1. Assim, a pressão oncótica no espaço de Bowman (π_{EB}) é próxima de zero. Portanto, a P_{CG} é a principal força que favorece a filtração. Por outro lado, a pressão hidráulica no espaço de Bowman (P_{EB}) e a pressão oncótica no capilar glomerular (π_{CG}) opõem-se à filtração.

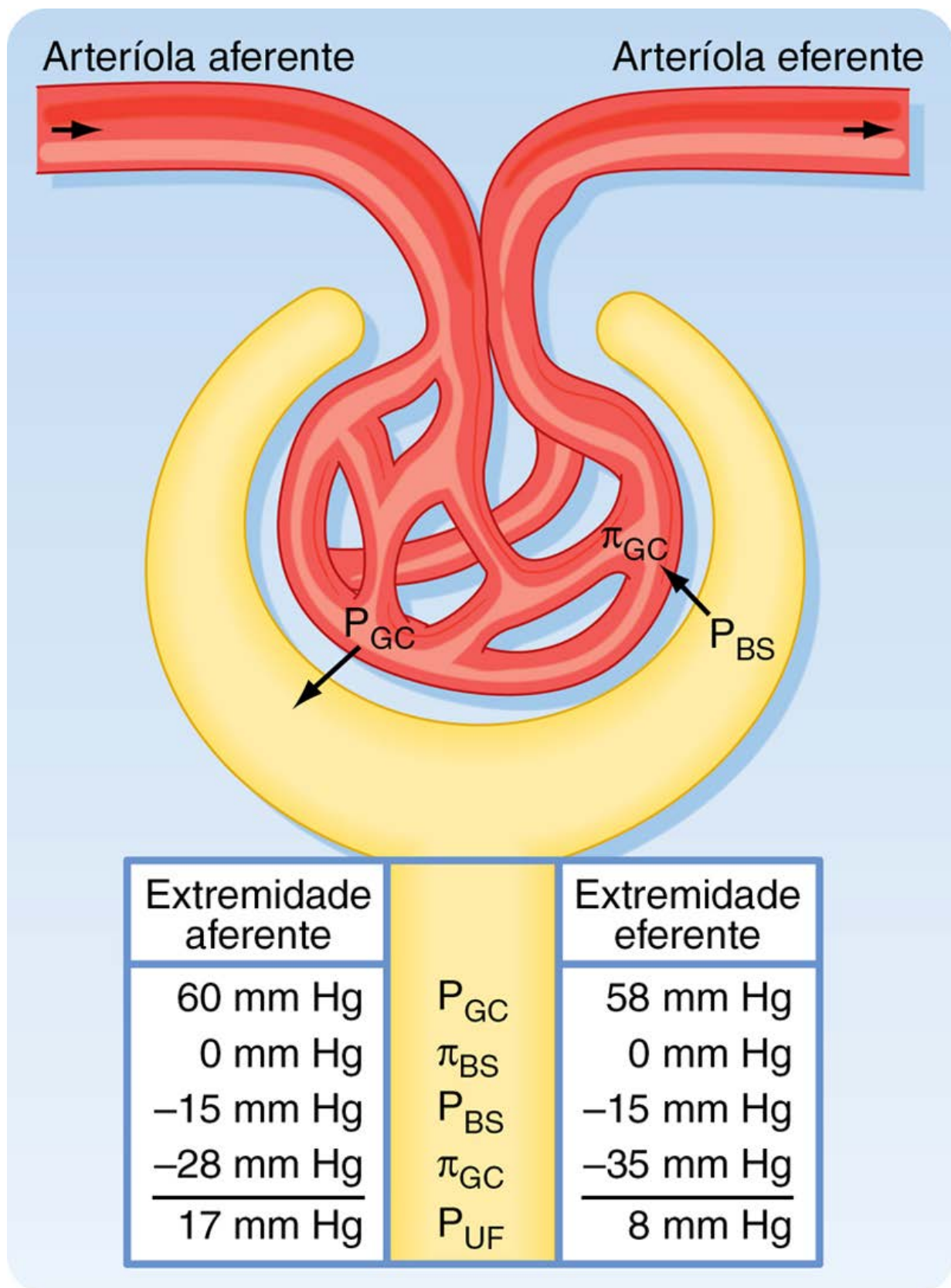


FIG. 33.17 Capilar glomerular idealizado e as forças de Starling através dele. O coeficiente de reflexão (σ) para proteína através do capilar glomerular é de aproximadamente 1. P_{EB} , pressão hidráulica no espaço de Bowman; P_{CG} , pressão hidráulica no capilar glomerular; P_{UF} , pressão de ultrafiltração efetiva; π_{EB} , pressão oncótica no espaço de Bowman; π_{CG} , pressão oncótica no capilar glomerular. Os sinais negativos para P_{EB} e π_{CG} indicam que essas forças opõem-se à formação do filtrado glomerular.

Conforme é mostrado na [Figura 33.17](#), na extremidade aferente do glomérulo há uma pressão de ultrafiltração (P_{UF}) efetiva de 17mmHg, enquanto na extremidade eferente ela é de 8mmHg (onde $P_{UF} = P_{CG} - P_{EB} - \pi_{CG}$). Dois outros pontos são importantes com relação às forças de Starling e essa alteração de pressão. Primeiramente, a P_{CG} diminui levemente ao longo da extensão do capilar em função da ocorrência de resistência ao fluxo. Em segundo lugar, a π_{CG} aumenta conforme o plasma é filtrado enquanto as proteínas são retidas dentro do capilar glomerular, aumentando, dessa forma, progressivamente a concentração de proteínas ao longo da extensão do capilar. A TFG é proporcional à soma das forças de

Starling que existem através dos capilares $[(P_{CG} - P_{EB}) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{EB})]$ multiplicada pelo coeficiente de ultrafiltração (K_f). Ou seja:

$$TFG = K_f [(P_{CG} - P_{EB}) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{EB})] \quad \text{Equação 33.10}$$

K_f é o produto da permeabilidade intrínseca do capilar glomerular e da área de superfície glomerular disponível para filtração. A taxa de filtração glomerular é consideravelmente maior nos capilares glomerulares que nos capilares sistêmicos, principalmente porque o K_f é aproximadamente 100 vezes maior nos capilares glomerulares. Além disso, a P_{CG} é aproximadamente duas vezes maior que a pressão hidráulica nos capilares sistêmicos.

A TFG pode ser alterada por mudanças no K_f ou em qualquer uma das forças de Starling. Nos indivíduos normais, a TFG é regulada pelas alterações na P_{CG} mediadas principalmente por mudanças na resistência arteriolar aferente ou eferente. A P_{CG} é afetada de três maneiras:

1. Mudanças na resistência arteriolar aferente: uma diminuição na resistência eleva a P_{CG} e a TFG, enquanto um aumento na resistência reduz a P_{CG} e a TFG.
2. Mudanças na resistência arteriolar eferente: uma diminuição na resistência reduz a P_{CG} e a TFG, enquanto um aumento na resistência eleva a P_{CG} e a TFG.
3. Mudanças na pressão arteriolar renal: um aumento na pressão arterial transitoriamente aumenta a P_{CG} (o que aumenta a TFG), enquanto uma diminuição na pressão arterial transitoriamente reduz a P_{CG} (o que reduz a TFG).

Fluxo Sanguíneo Renal

O fluxo sanguíneo através dos rins desempenha várias funções importantes:

1. Indiretamente determina a TFG
2. Modifica a taxa de reabsorção de solutos e de água pelo túbulo proximal
3. Participa na concentração e na diluição de urina
4. Distribui O_2 , nutrientes e hormônios para as células ao longo do néfron e retorna CO_2 , líquido reabsorvido e solutos para a circulação geral
5. Libera substratos para excreção na urina

O fluxo sanguíneo através de qualquer órgão pode ser representado pela seguinte equação:



Na clínica

A redução da TFG nas doenças é mais frequentemente devida a reduções no K_f em função da perda de área de superfície de filtração. A TFG também altera as condições fisiopatológicas que ocorrem por mudanças em P_{CG} , π_{CG} e P_{EB} .

1. Mudanças no K_f : Elevação no K_f aumenta a TFG, enquanto redução no K_f diminui a TFG. Algumas doenças renais reduzem o K_f pela diminuição do número de glomérulos filtering (i. e., área de superfície reduzida). Alguns fármacos e hormônios que dilatam as arteríolas glomerulares também elevam o K_f . Da mesma maneira, fármacos e hormônios que contraem as arteríolas glomerulares também reduzem o K_f .
2. Mudanças na P_{CG} : Com a perfusão renal reduzida, a TFG diminui porque a P_{CG} cai. Como discutido previamente, a redução na P_{CG} é causada por uma diminuição na pressão arterial renal, um aumento na resistência arteriolar aferente ou uma diminuição na resistência arteriolar eferente.
3. Mudanças na π_{CG} : Existe uma relação inversa entre π_{CG} e TFG. Alterações em π_{CG} resultam de mudanças na síntese de proteínas fora dos rins. Além disso, a perda de proteínas na urina causada por algumas doenças renais pode levar à diminuição na concentração plasmática de proteínas e, portanto, na π_{CG} .
4. Mudanças na P_{EB} : P_{EB} elevada reduz a TFG, enquanto P_{EB} reduzida eleva a TFG. A obstrução aguda do trato urinário (p. ex., cálculo renal obstruindo o ureter) aumenta a P_{EB} .

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Equação 33.11

onde

Q = fluxo sanguíneo

ΔP = pressão arterial média menos pressão venosa para aquele órgão

R = resistência ao fluxo através daquele órgão

Assim, o FSR é igual à diferença de pressão entre a artéria renal e a veia renal dividida pela resistência vascular renal:

$$\text{FSR} = \frac{\text{Pressão aórtica} - \text{Pressão venosa renal}}{\text{Resistência vascular renal}} \quad \text{Equação 33.12}$$

A arteríola aferente, a arteríola eferente e a artéria interlobular são os principais vasos de resistência nos rins e, portanto, determinam a resistência vascular renal. Como a maioria dos outros órgãos, os rins regulam seu fluxo sanguíneo pelo ajuste da resistência vascular em resposta a mudanças na pressão arterial. Como é mostrado na [Figura 33.18](#), esses ajustes são tão precisos que o fluxo sanguíneo mantém-se relativamente constante enquanto a pressão arterial varia entre 90 e 180 mmHg. A TFG é também regulada na mesma faixa de pressões arteriais. O fenômeno por meio do qual o FSR e a TFG são mantidos relativamente constantes entre pressões sanguíneas de 90 e 180 mmHg, chamado de autorregulação, é alcançado por alterações na resistência vascular, principalmente por meio das arteríolas aferentes dos rins. Como tanto o FSR quanto a TFG são regulados na mesma faixa de pressões, e como o FSR é um determinante importante da TFG, não é surpreendente que os mesmos mecanismos regulem ambos os fluxos.

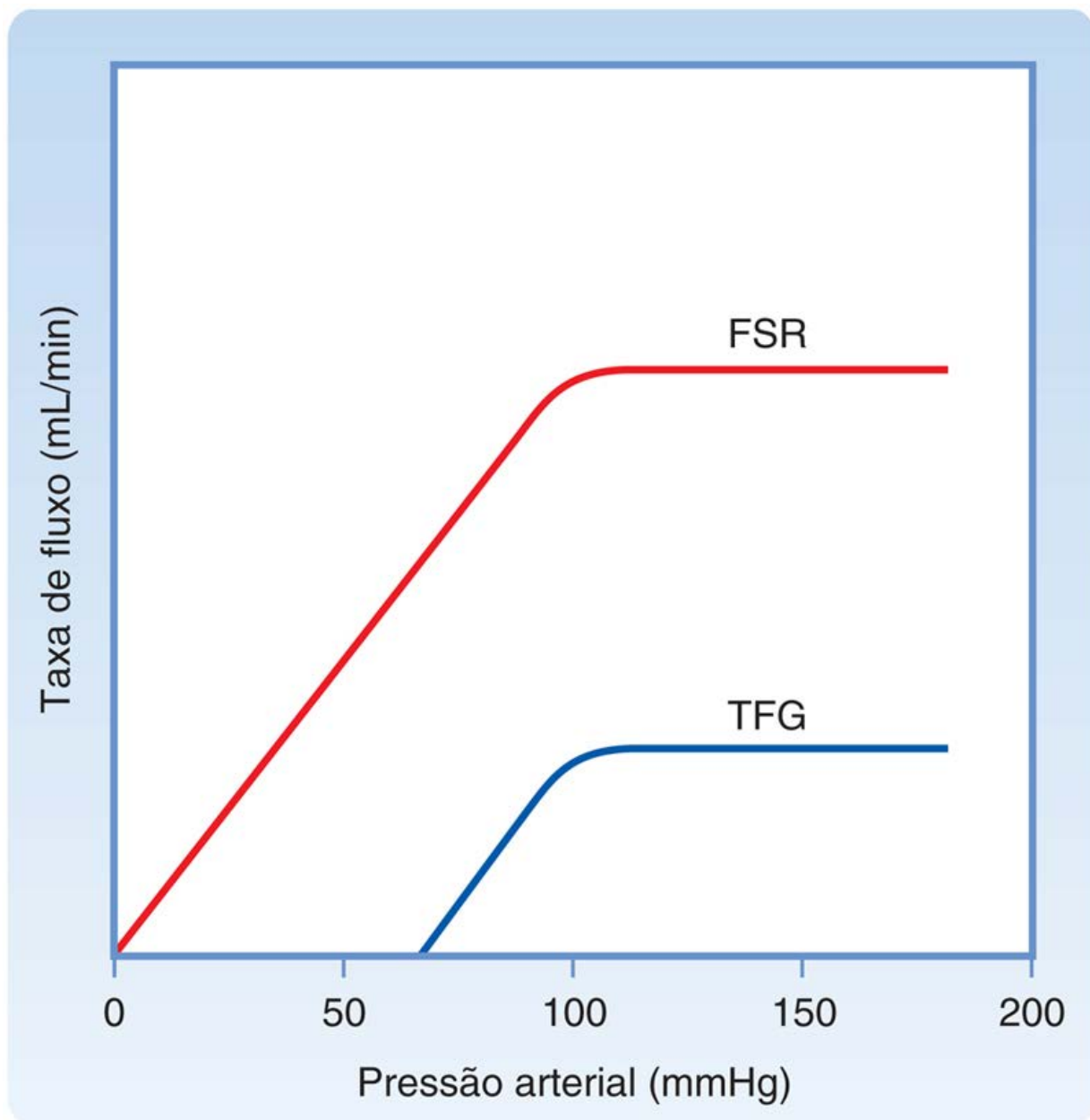


FIG. 33.18 Relações entre pressão arterial e FSR, e entre pressão arterial e TFG. A autorregulação mantém a TFG e o FSR relativamente constantes quando a pressão arterial muda de 90 para 180 mmHg.

Dois mecanismos são responsáveis pela autorregulação do FSR e da TFG: um mecanismo que responde às mudanças na pressão arterial, e outro que responde às mudanças na $[NaCl]$ no líquido tubular. Ambos regulam o tônus da arteríola aferente. O mecanismo sensível à pressão, o chamado mecanismo miogênico, está relacionado com uma propriedade intrínseca do músculo liso vascular: a tendência a contrair quando alongado. Assim, quando a pressão arterial eleva-se e a arteríola aferente renal distende, em resposta o músculo liso contrai. Como o aumento na resistência da arteríola compensa o aumento na pressão, o FSR e, consequentemente, a TFG permanecem constantes. (Isso é, o FSR é constante se a $\Delta P/R$ for mantida constante [Equação 33.11].)

O segundo mecanismo responsável pela autorregulação da TFG e do FSR é o mecanismo dependente da $[NaCl]$ conhecido como retroalimentação tubuloglomerular. Esse mecanismo envolve um ciclo de retroalimentação no qual uma alteração na TFG leva a uma alteração na concentração de $NaCl$ no líquido tubular, a qual é detectada pela mácula densa do aparelho justaglomerular e convertida em sinais que afetam a resistência da arteríola aferente e, portanto, a TFG (Fig. 33.19). Por exemplo, quando a TFG aumenta e causa o aumento da $[NaCl]$ no líquido tubular na alça de Henle, mais $NaCl$ entra nas células da mácula densa nesse segmento (Fig. 33.20). Isso leva a um aumento na formação e na liberação de trifosfato de adenosina (ATP) e de adenosina (um metabólito do ATP) pelas células da mácula densa, o que causa vasoconstrição da arteríola aferente e normalização da TFG. Por outro lado, quando a TFG e a $[NaCl]$ no líquido tubular caem, menos $NaCl$ entra nas células da mácula densa, e a produção e liberação de ATP e de adenosina baixam. A queda da $[ATP]$ e da $[adenosina]$ resulta em vasodilatação da arteríola aferente, o que retorna a TFG ao normal. O ON, um vasodilatador produzido pela mácula densa, atenua a retroalimentação tubuloglomerular, enquanto a angiotensina II reforça a retroalimentação tubuloglomerular. Portanto, a mácula densa pode liberar vasoconstritores (p. ex., ATP e adenosina) e um vasodilatador (p. ex., NO) que realizam ações opostas sobre a arteríola aferente. A produção mais a

liberação de vasoconstritores ou de vasodilatadores assegura um controle sofisticado sobre a retroalimentação tubuloglomerular.

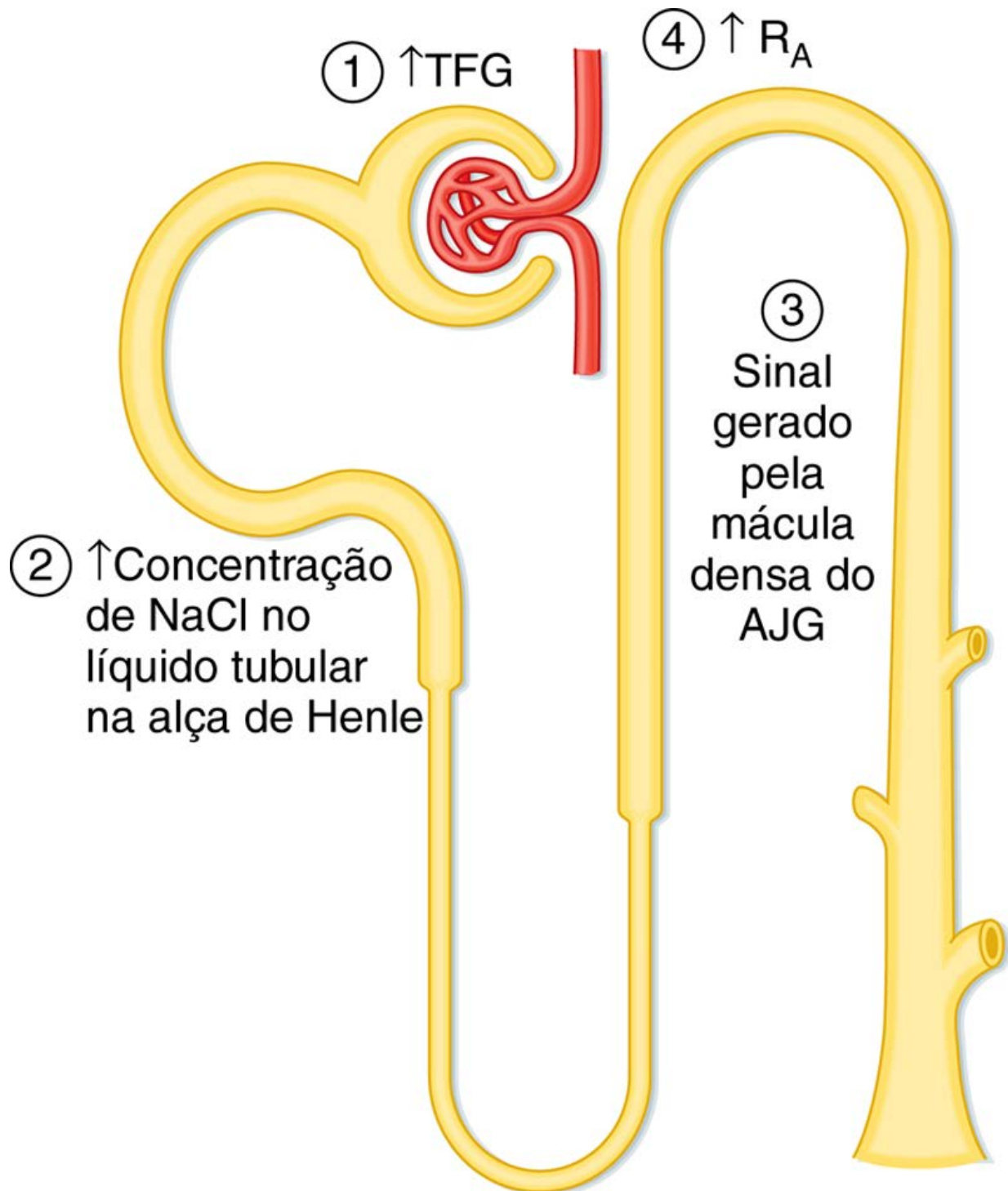


FIG. 33.19 Retroalimentação tubuloglomerular. Uma elevação na TFG (1) aumenta a [NaCl] no líquido tubular na alça de Henle (2). A elevação na [NaCl] é percebida pela mácula densa e convertida em um sinal (3) que aumenta a resistência da arteríola aferente (R_A) (4), o que diminui a TFG. Uma redução na TFG tem efeitos

contrários. (Modificado de Cogan MG. Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1991.)

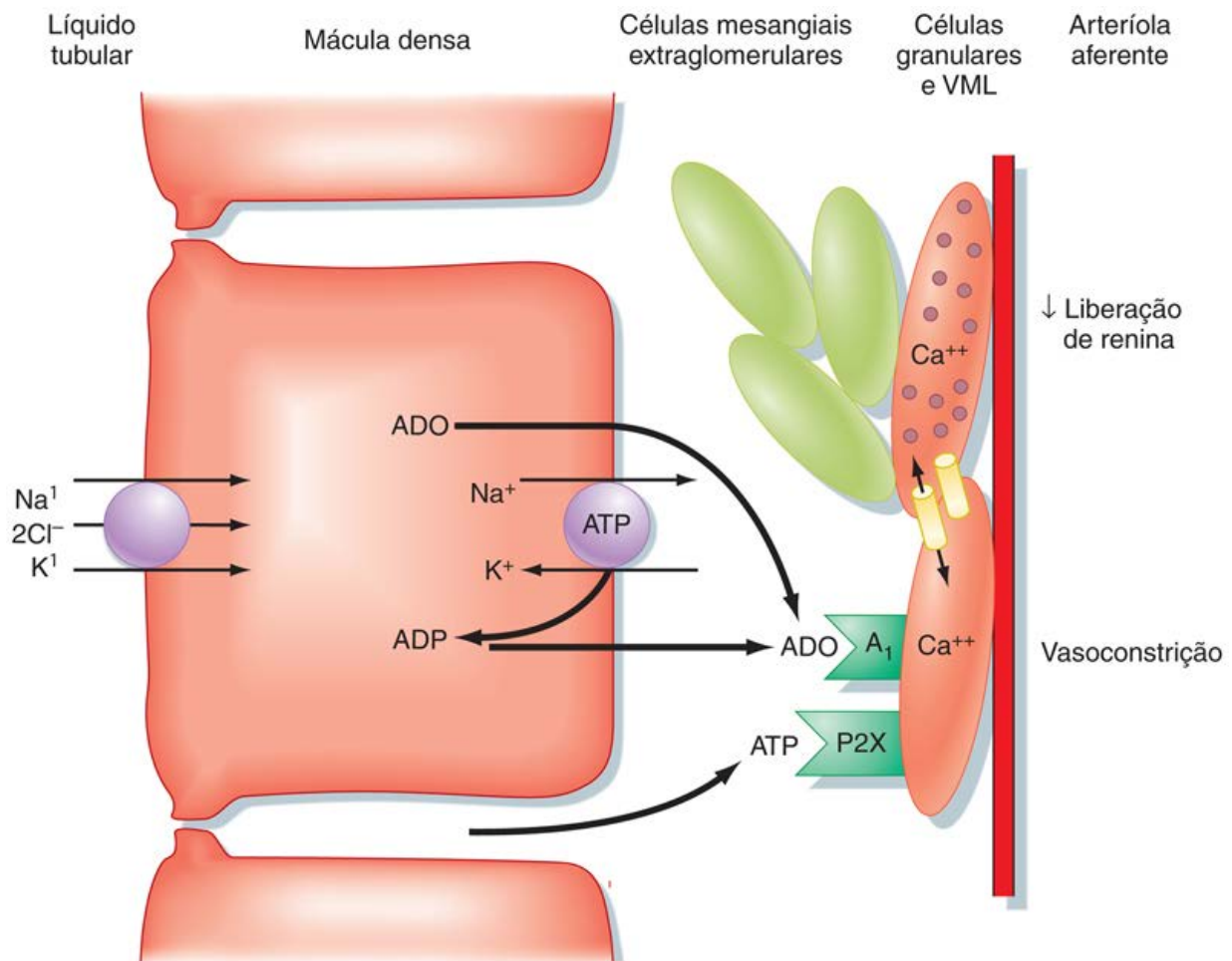


FIG. 33.20 Mecanismo celular pelo qual o aumento na liberação de NaCl para a mácula densa causa vasoconstrição da arteríola aferente do mesmo néfron (i. e., retroalimentação tubuloglomerular). Um aumento na TFG eleva a $[NaCl]$ no líquido tubular na mácula densa. Isso, por sua vez, aumenta a captação de NaCl através da membrana celular apical das células da mácula densa por meio do simportador $1Na^+-1K^+-2Cl^-$ (NKCC2), o que leva a um aumento na liberação de ATP e adenosina (ADO). O ATP liga-se aos receptores de P2X e a adenosina liga-se aos receptores A_1 na membrana plasmática das células da musculatura lisa que circundam a arteríola aferente; ambos aumentam a $[Ca^{++}]$ intracelular. A elevação na $[Ca^{++}]$ induz a vasoconstrição da arteríola aferente, fazendo que a TFG volte aos níveis normais. Observe que o ATP e a adenosina também inibem a liberação de renina pelas células granulares da arteríola aferente. Isso também resulta de um aumento na $[Ca^{++}]$ intracelular como reflexo da ligação elétrica das células granulares e vasculares da musculatura lisa (VML). Quando a TFG é reduzida, a $[NaCl]$ no líquido tubular diminui, assim como a captação de NaCl nas células da mácula densa. Por sua vez, isso diminui a liberação de ATP e adenosina pela mácula densa, o que diminui a $[Ca^{++}]$ intracelular nas células da musculatura lisa e, portanto, eleva a TFG e estimula a liberação de renina pelas células granulares. Além disso, uma diminuição na entrada de NaCl nas células da mácula densa aumenta a produção de PGE_2 , o que também estimula a secreção de renina pelas células granulares. Como é discutido com detalhes no [Capítulo 34](#), a renina aumenta a [angiotensina II] plasmática, um hormônio que aumenta a retenção de NaCl e de água pelos rins. (Modificado de Persson AEG et al. *Acta Physiol Scand* 2004;181:471.)

A [Figura 33.20](#) também ilustra o papel da mácula densa no controle da secreção de renina pelas células granulares da arteríola aferente. Esse aspecto de função do aparelho justaglomerular é abordado em detalhes no [Capítulo 35](#).

Como os animais dedicam-se a muitas atividades que podem alterar a pressão arterial, são bastante desejáveis os mecanismos que mantenham o FSR e a TFG relativamente constantes a despeito das alterações na pressão arterial. Se a TFG e o FSR se elevassem ou caíssem subitamente em proporções capazes de alterar a pressão arterial, a excreção urinária de líquido e soluto também mudaria subitamente. Tais alterações na excreção de água e solutos sem alterações comparáveis na ingestão alterariam os equilíbrios hídrico e eletrolítico (a razão para tal é discutida no [Capítulo 35](#)). Logo, a autorregulação da TFG e do FSR fornece um meio eficaz de desengatar a função renal da pressão arterial, e assegura que a excreção de líquido e soluto permaneça relativamente constante.

Deve-se observar três pontos com relação à autorregulação:

1. A autorregulação está ausente quando a pressão arterial é menor que 90 mmHg.
2. A autorregulação não é perfeita; o FSR e a TFG mudam ligeiramente à medida que a pressão arterial varia.
3. Apesar da autorregulação, o FSR e a TFG podem ser alterados por vários hormônios e por mudanças na atividade nervosa simpática, que variam em resposta às mudanças no volume de líquido extracelular (VLEC) ([Tabela 33.1](#)).

Tabela 33.1

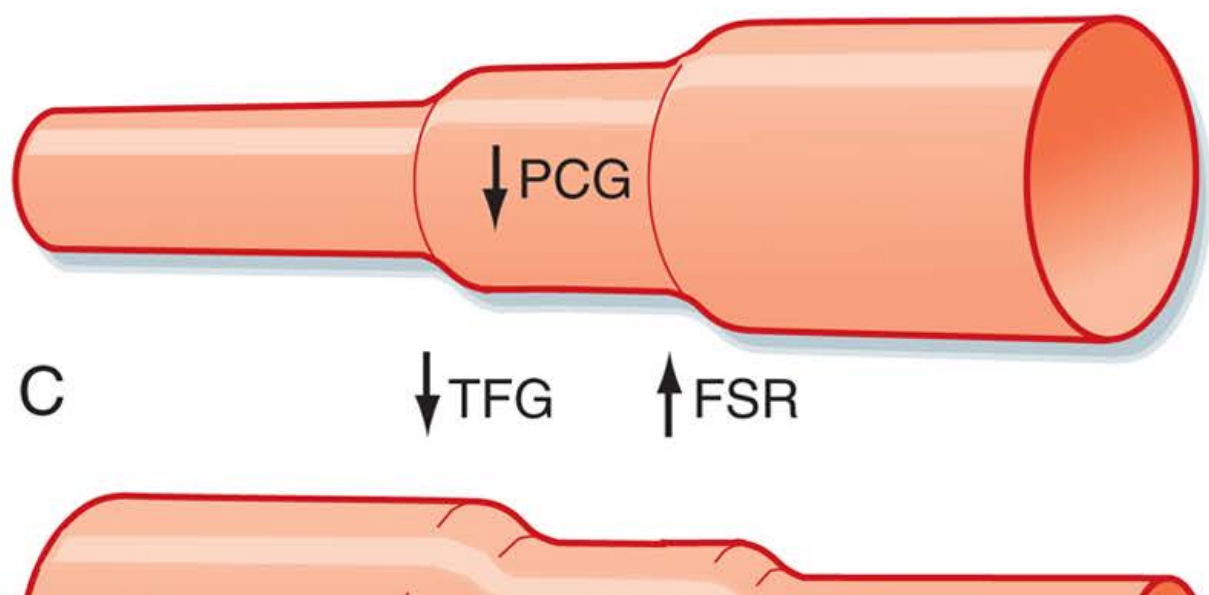
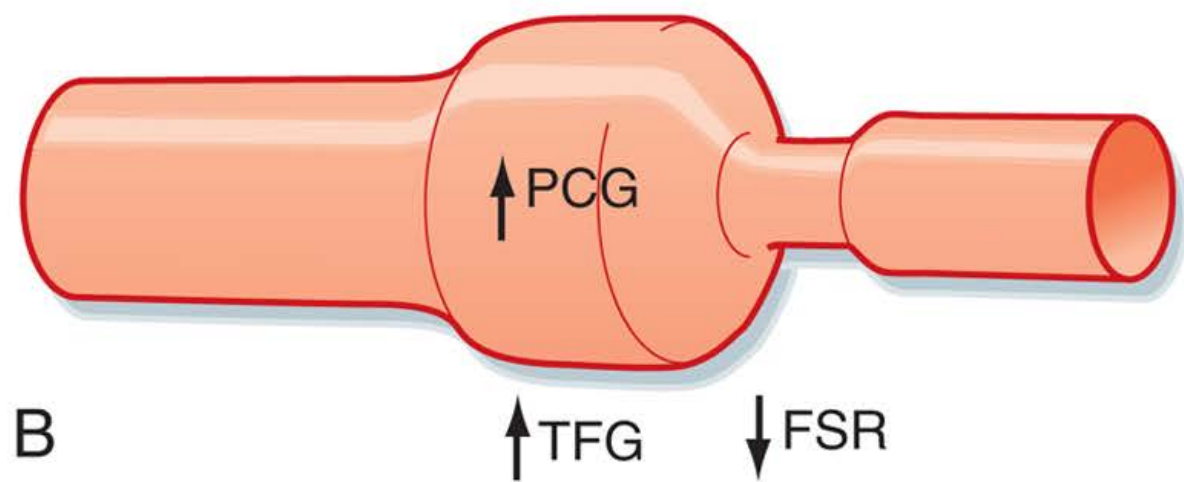
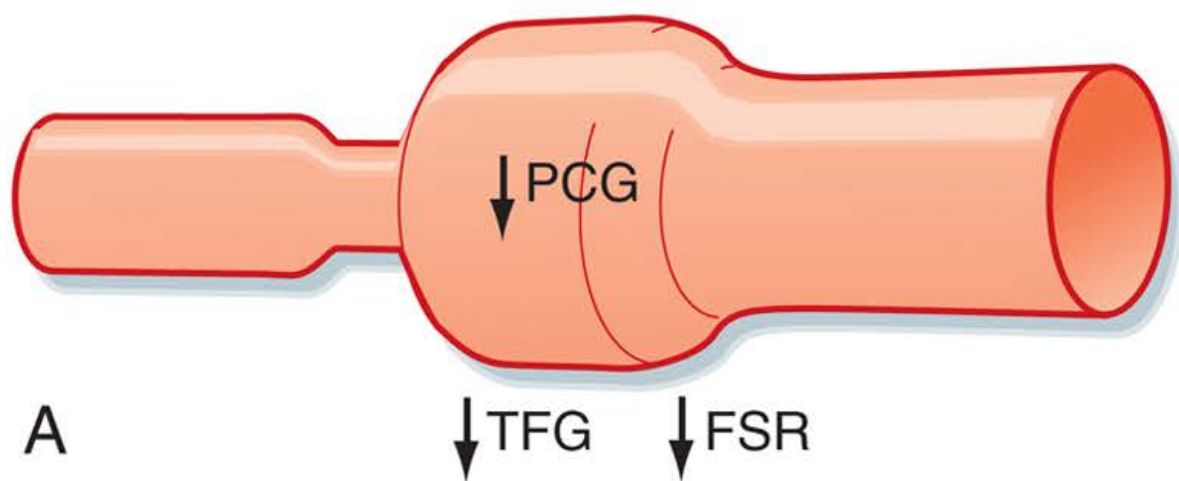
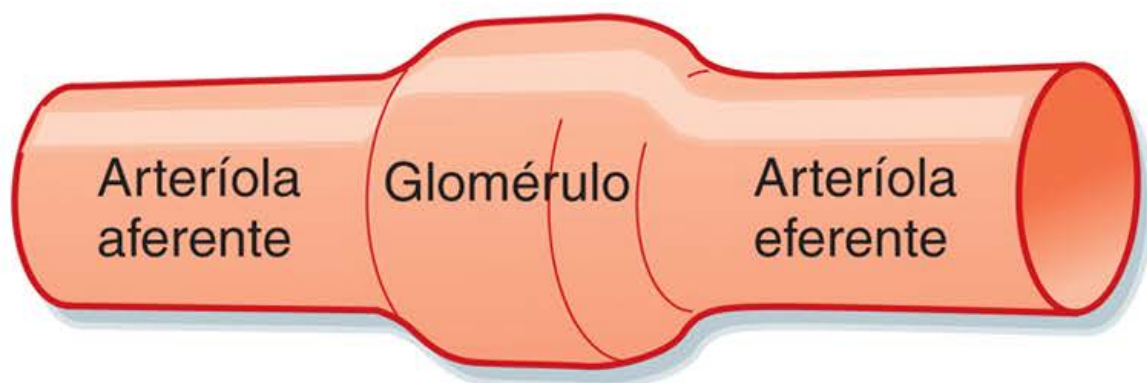
Principais Hormônios que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular e o Fluxo Sanguíneo Renal.

	Estímulo	Efeito sobre a TFG	Efeito sobre o FSR
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	↓VLEC	↓	↓
Angiotensina II	↓VLEC	↓	↓
Endotelina	↑Elasticidade, A-II, bradicinina, epinefrina; ↓VLEC	↓	↓
Vasodilatadores			
Prostaglandinas (PGE ₁ , PGE ₂ , PGI ₂)	↓VLEC; ↑tensão de cisalhamento, A-II	Sem alteração/ ↑	↑
Óxido nítrico (ON)	↑Tensão de cisalhamento, acetilcolina, histamina, bradicinina, ATP	↑	↑
Bradicinina	↑Prostaglandinas, ↓ECA	↑	↑
Peptídeos natriuréticos (PNA, PNC)	↑VLEC	↑	Sem alteração

A-II, angiotensina II; ECA, enzima conversora de angiotensina; VLEC, volume de líquido extracelular

Regulação do Fluxo Sanguíneo Renal e da Taxa de Filtração Glomerular

Vários fatores e hormônios afetam tanto o FSR quanto a TFG (Tabela 33.1). Como já discutido, o mecanismo miogênico e a retroalimentação tubuloglomerular desempenham papéis importantes na manutenção de FSR e TFG constantes quando a pressão arterial for maior que 90 mmHg e o VLEC estiver dentro da variação normal. Entretanto, quando o VLEC sofre uma alteração, os nervos simpáticos, a angiotensina II, as prostaglandinas, o ON, a endotelina, a bradicinina, o ATP e a adenosina exercem o controle principal sobre o FSR e a TFG. A Figura 33.21 mostra como as alterações nas resistências arteriolas aferente e eferente, mediadas por mudanças nos hormônios listados na Tabela 33.1, modulam tanto o FSR quanto a TFG.



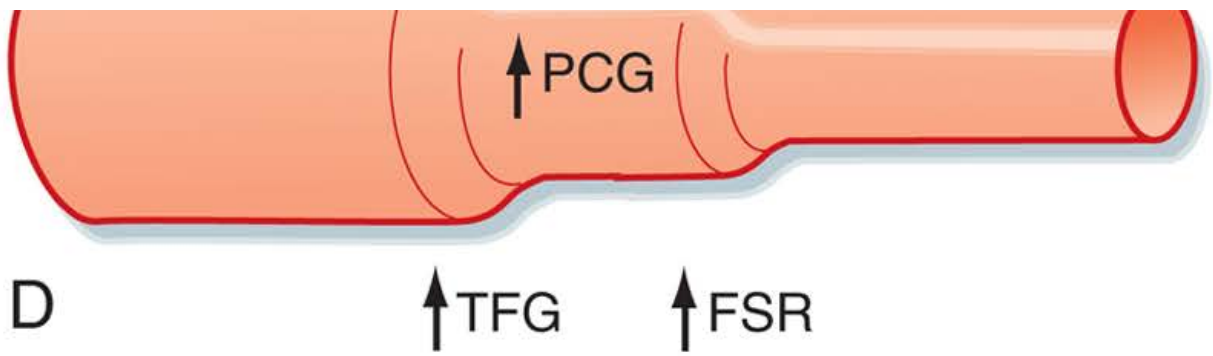


FIG. 33.21 Relação entre mudanças seletivas na resistência da arteríola aferente ou da arteríola eferente no FSR e na TFG. A constricção da arteríola aferente ou eferente aumenta a resistência e, de acordo com a equação 33.11 ($Q = \Delta P/R$), uma elevação na resistência (R) diminui o fluxo (Q) (i. e., o FSR). A dilatação da arteríola aferente ou eferente aumenta o fluxo (i. e., o FSR). A constricção da arteríola aferente (A) diminui a P_{CG} , pois fração menor da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, o que reduz a TFG. Ao contrário, a constricção da arteríola eferente (B) eleva a P_{CG} e, portanto, aumenta a TFG. A dilatação da arteríola eferente (C) reduz a P_{CG} e, portanto, diminui a TFG. A dilatação da arteríola aferente (D) eleva a P_{CG} , pois fração maior da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, o que aumenta a TFG. (Modificado de Rose BD, Renne KG. Renal Pathophysiology: The Essentials. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.)

Nervos Simpáticos

As arteríolas aferentes e eferentes são inervadas pelos neurônios simpáticos; entretanto, o tônus simpático é mínimo quando o VLEC é normal (veja o Cap. 35). Quando o VLEC está reduzido, os nervos simpáticos liberam norepinefrina e dopamina, e a região medular da adrenal secreta epinefrina circulante (uma catecolamina, assim como a norepinefrina e a dopamina). A norepinefrina e a epinefrina causam vasoconstricção ligando-se a adrenorreceptores- α_1 , que estão localizados principalmente nas arteríolas aferentes. A ativação dos adrenorreceptores- α_1 reduz o FSR e a TFG. A desidratação ou os fortes estímulos emocionais (p. ex., medo e dor) também ativam os nervos simpáticos e reduzem o FSR e a TFG.



Ao nível celular

A retroalimentação tubuloglomerular (RTG) está ausente em camundongos que não expressam o receptor da adenosina (A_1). Isso salienta a importância do sinalizador de adenosina na RTG. Os estudos mostram que, quando a TFG aumenta e faz que a concentração de NaCl no líquido tubular da mácula densa se eleve, mais NaCl entra nas células por meio do simportador $1Na^+-1K^+-2Cl^-$ (NKCC2) localizado na membrana plasmática apical (Fig. 33.20). Uma $[NaCl]$ intracelular elevada, por sua vez, estimula a liberação de ATP por meio dos canais iônicos condutores de ATP localizados na membrana basolateral das células da mácula densa. Além disso, a produção de adenosina é também aumentada. A adenosina liga-se a receptores A_1 , e o ATP liga-se aos receptores P2X localizados na membrana plasmática das células da musculatura lisa na arteríola aferente. Ambos os hormônios aumentam a $[Ca^{++}]$ intracelular, o que causa vasoconstricção da artéria aferente e, portanto, queda na TFG. Embora a adenosina seja um vasodilatador na maioria dos outros leitos vasculares, ela contrai a arteríola aferente no rim.

Angiotensina II

A angiotensina II é produzida tanto sistêmica quanto localmente nos rins. Ela contrai as arteríolas aferentes e eferentes,^d e reduz tanto o FSR quanto a TFG. A Figura 33.22 mostra como norepinefrina, epinefrina e angiotensina II agem juntas para reduzir o FSR e a TFG, aumentando, assim, a pressão arterial e o VLEC (p. ex., como ocorreria na hemorragia).

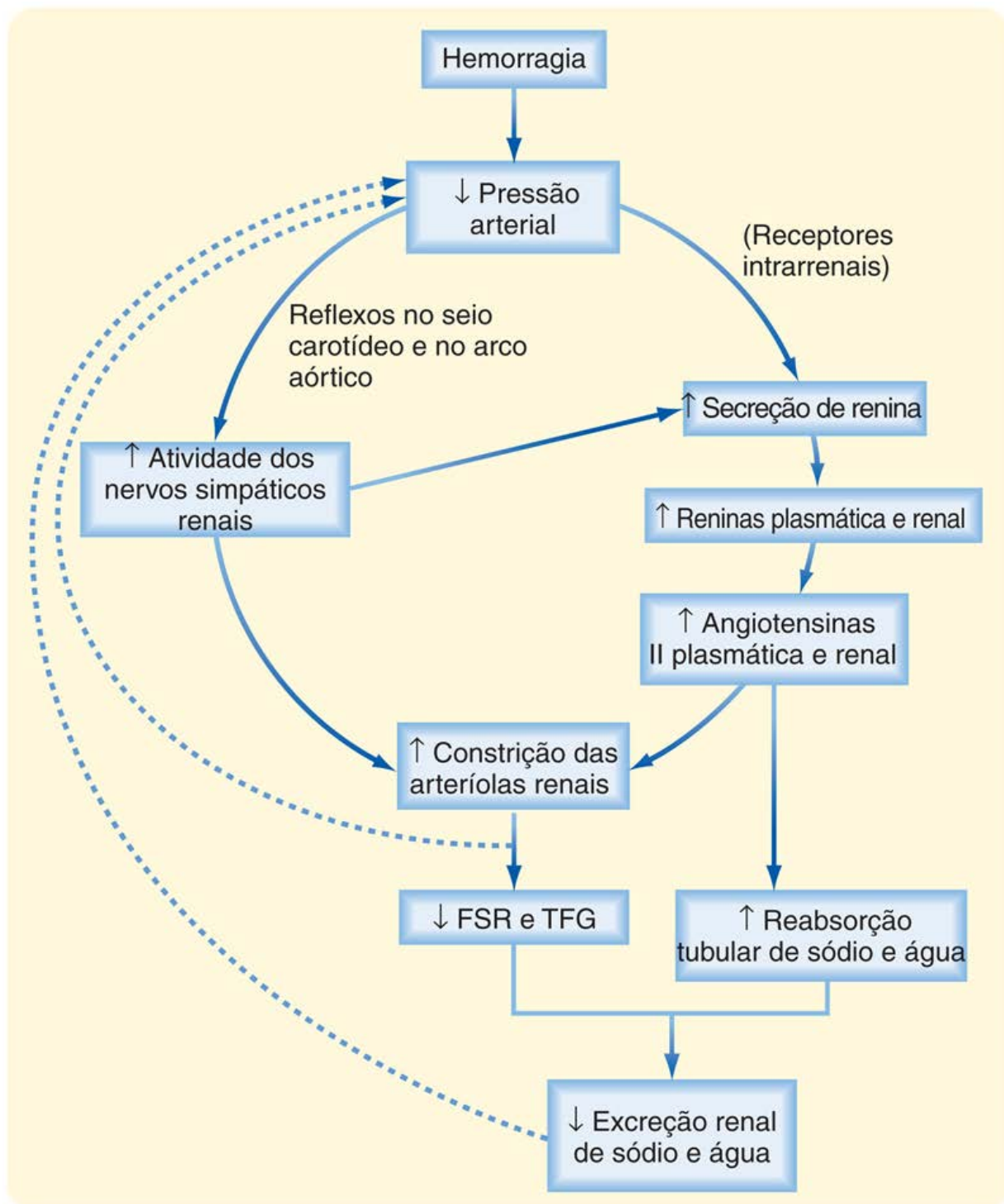


FIG. 33.22 Via pela qual a hemorragia estimula a atividade nervosa simpática renal e a produção de angiotensina II. (Modificado de Vander AJ. Renal Physiology. 2ª ed. New York: McGraw-Hill; 1980.)



Na clínica

Os indivíduos com estenose da artéria renal (estreitamento do lúmen da artéria) causada por aterosclerose, por exemplo, apresentam frequentemente pressão arterial sistêmica elevada mediada pelo sistema renina-angiotensina. A pressão na artéria renal proximal à estenose está aumentada, mas a pressão distal à estenose é normal ou diminuída. A autorregulação é importante na manutenção de FSR, P_{CG} e TFG na presença dessa estenose. A administração de fármacos para reduzir a pressão arterial sistêmica também reduz a pressão distal à estenose; logo, FSR, P_{CG} e TFG caem.



Na clínica

Uma hemorragia significativa reduz o VLEC e a pressão arterial e, portanto, ativa a inervação simpática dos rins por meio do reflexo barorreceptor (Fig. 33.22). A norepinefrina causa uma vasoconstrição intensa das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes e, assim, reduz tanto o FSR quanto a TFG. O aumento na atividade simpática também aumenta a liberação de epinefrina e angiotensina II, o que causa uma vasoconstrição adicional e queda no FSR. A elevação na resistência vascular dos rins e outros leitos vasculares aumenta a resistência periférica total. A resultante tendência à elevação da pressão arterial (pressão arterial = débito cardíaco x resistência periférica total) compensa a tendência à queda da pressão arterial em resposta à hemorragia. Consequentemente, esse sistema trabalha para preservar a pressão arterial à custa de manter FSR e TFG normais.

Prostaglandinas

As prostaglandinas não desempenham papel importante na regulação do FSR em indivíduos saudáveis em repouso. Entretanto, em condições fisiopatológicas como hemorragia e VLEC reduzido, as prostaglandinas (PGI_2 , PGE_1 e PGE_2) são produzidas localmente nos rins e servem para elevar o FSR sem alterar a TFG. As prostaglandinas elevam o FSR atenuando os efeitos vasoconstritores tanto da ativação simpática quanto da angiotensina II. Esses efeitos são importantes, pois previnem a potencialmente danosa vasoconstrição grave e a isquemia renal. A síntese das prostaglandinas é estimulada pela depleção do VLEC e estresse (p. ex., cirurgia e anestesia), pela angiotensina II e pelos nervos simpáticos. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno e o naproxeno, potencialmente inibem a síntese de prostaglandina. Portanto, a administração desses fármacos durante a isquemia renal e o choque hemorrágico é contraindicada porque, por bloquear a produção de prostaglandinas, eles reduzem o FSR e aumentam a isquemia renal. As prostaglandinas também desempenham um papel crescentemente importante na manutenção do FSR e da TFG à medida que o indivíduo envelhece. Assim, os fármacos AINEs podem reduzir significativamente o FSR e a TFG nos idosos.

Óxido Nítrico

O ON, um fator de relaxamento derivado do endotélio, é um vasodilatador importante em condições basais, e ele contrabalança a vasoconstrição produzida pela angiotensina II e pelas catecolaminas. Quando o fluxo sanguíneo se eleva, maior tensão de cisalhamento age nas células endoteliais das arteríolas e aumenta a produção de ON. Além disso, vários hormônios vasoativos, tais como acetilcolina, histamina, bradicinina e ATP, facilitam a liberação de ON das células endoteliais. A produção aumentada de ON causa dilatação das arteríolas aferentes e eferentes nos rins. Enquanto os níveis elevados de ON reduzem a resistência periférica total, a inibição da produção de ON eleva esta resistência.



Na clínica

Uma produção anormal de ON é observada em indivíduos com diabetes melito e hipertensão. A produção renal excessiva de ON no diabetes pode ser responsável pela hiperfiltração glomerular (i. e., TFG aumentada) e pela lesão glomerular, problemas característicos dessa doença. Os níveis elevados de ON aumentam a pressão capilar glomerular secundária à queda na resistência da arteríola aferente. Acredita-se que a hiperfiltração subsequente cause lesão glomerular. A resposta normal a um aumento na ingestão dietética de sal inclui a estimulação da produção de ON renal, a qual previne a elevação da pressão arterial. Em alguns indivíduos, entretanto, a produção de ON não pode aumentar adequadamente em resposta a uma elevação na ingestão de sal, então a pressão arterial aumenta.

Endotelina

A endotelina é um potente vasoconstritor secretado pelas células endoteliais dos vasos renais, pelas células mesangiais e pelas células tubulares distais em resposta à angiotensina II, à bradicinina, à epinefrina e à tensão de cisalhamento endotelial. A endotelina causa uma significativa vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes, e reduz o FSR e a TFG. Embora este potente vasoconstritor não possa influenciar o FSR e a TFG nos indivíduos em repouso, a produção de endotelina torna-se elevada em vários estados de doença glomerular (p. ex., doença renal associada ao diabetes melito).

Bradicinina

A calicreína é uma enzima proteolítica produzida nos rins. Ela divide o cininogênio circulante em bradicinina, que é um vasodilatador que age estimulando a liberação de ON e prostaglandinas. A bradicinina eleva o FSR e a TFG.

Adenosina

A adenosina é produzida nos rins e causa vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo, assim, o FSR e a TFG. Como foi mencionado previamente, a adenosina desempenha um importante papel na retroalimentação tubuloglomerular.

Peptídeos Natriuréticos

A secreção de peptídeo natriurético atrial (PNA) pelo átrio cardíaco e de peptídeo natriurético cerebral (PNC) pelo ventrículo cardíaco aumenta quando o VLEC se expande e a tensão da parede miocárdica aumenta. Tanto o PNA quanto o PNC dilatam a arteríola aferente e contraem a arteríola eferente. Portanto, o PNA e o PNC produzem discreta elevação na TFG com pequena alteração no FSR.

Trifosfato de Adenosina

As células liberam ATP no líquido intersticial renal. O ATP pode ter efeitos bidirecionais tanto no FSR quanto na TFG. Em algumas condições, ele contrai a arteríola aferente, reduz o FSR e a TFG, e pode desempenhar um papel na retroalimentação tubuloglomerular. Em outras condições, o ATP pode estimular a produção de ON e gerar efeitos opostos, elevando tanto o FSR quanto a TFG.

Glicocorticoides

A administração de doses terapêuticas de glicocorticoides eleva o FSR e a TFG.

Histamina

A liberação local de histamina modula o FSR durante o estado de repouso e durante uma inflamação ou lesão. A histamina reduz a resistência das arteríolas aferentes e eferentes e, portanto, eleva o FSR sem elevar a TFG.

Dopamina

O túbulo proximal produz a substância vasodilatadora dopamina, que realiza várias ações no rim, tais como elevação do FSR e inibição da secreção de renina.

Hormônios

Finalmente, como ilustrado na [Figura 33.23](#), as células endoteliais desempenham um papel importante na regulação da resistência das arteríolas renais aferentes e eferentes por produzirem vários hormônios parácrinos, como ON, prostaciclina (PGI_2), endotelina e angiotensina II. Esses hormônios regulam a contração ou o relaxamento das células da musculatura lisa das arteríolas aferentes e eferentes e das células mesangiais. A tensão de cisalhamento, a acetilcolina, a histamina, a bradicinina e o ATP estimulam a produção de ON, o que eleva a TFG e o FSR. A enzima conversora de angiotensina (ECA), localizada na superfície das células endoteliais que revestem a arteríola aferente e os capilares glomerulares, converte a angiotensina I em angiotensina II, a qual reduz a TFG e o FSR. A angiotensina II é produzida também localmente pelas células granulares na arteríola aferente e pelas células do túbulo proximal. A liberação de PGI_2 e PGE_2 pelas células endoteliais é estimulada pela atividade do nervo simpático e pela angiotensina II, o que resulta em TFG e FSR elevados. Por fim, a liberação de endotelina das células endoteliais reduz tanto o FSR quanto a TFG.

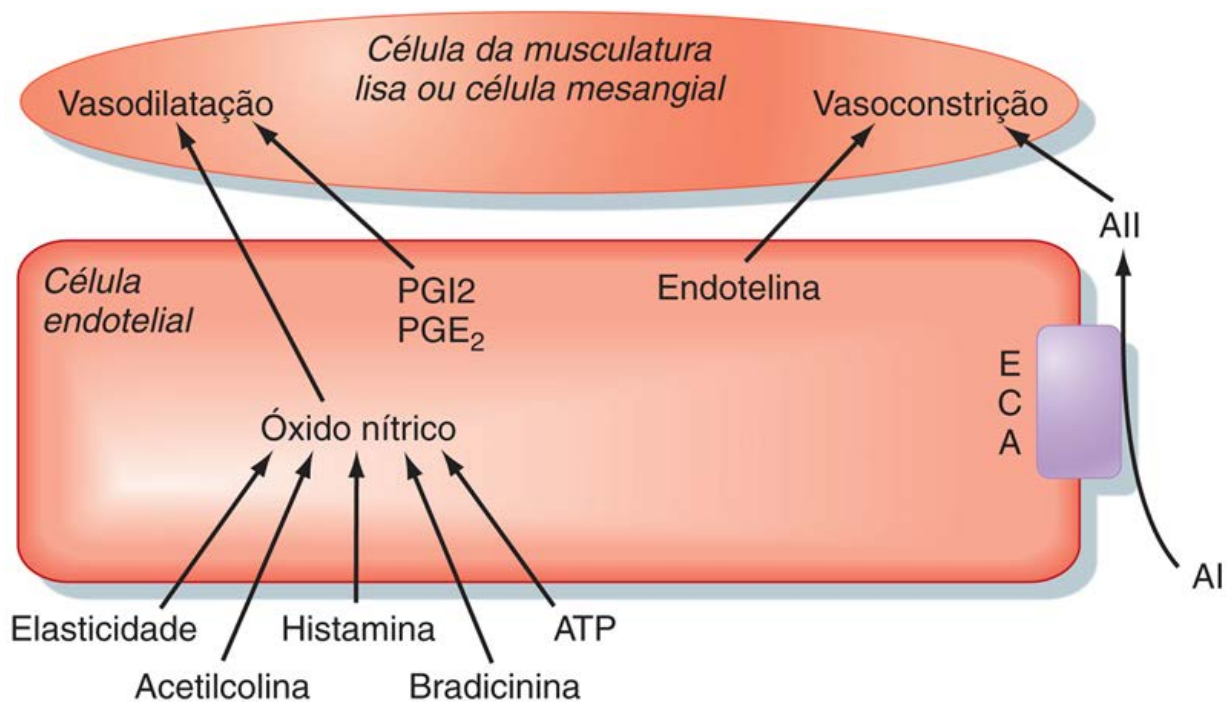


FIG. 33.23 Exemplos de interações das células endoteliais com a musculatura lisa e as células mesangiais. AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; ECA, enzima conversora de angiotensina. (Modificado de Navar LG et al. *Physiol Rev* 1996;76:425.)



Na clínica

A ECA inativa, por meio de proteólise, o hormônio vasodilatador bradicinina, e converte a angiotensina I, um hormônio inativo, em angiotensina II, um ativo hormônio vasoconstritor. Assim, a ECA aumenta os níveis de angiotensina II e diminui os níveis de bradicinina. Os inibidores da ECA (p. ex., lisinopril, enalapril e captopril) são usados clinicamente para reduzir a pressão arterial sistêmica em pacientes com hipertensão por meio da redução dos níveis de angiotensina II e elevação dos níveis de bradicinina. Ambos os efeitos baixam a resistência vascular sistêmica, reduzem a pressão arterial e diminuem a resistência vascular renal, dessa forma elevando a TFG e o FSR. Os antagonistas do receptor da angiotensina II (p. ex., losartan) são também usados para tratar a hipertensão. Como seu nome sugere, eles bloqueiam a ligação entre a angiotensina II e seu receptor (AT₁). Esses antagonistas impedem os efeitos vasoconstritores da angiotensina II sobre a arteríola aferente; portanto, eles aumentam o FSR e a TFG. Ao contrário dos inibidores da ECA, os antagonistas do receptor da angiotensina II não inibem o metabolismo das cininas (p. ex., bradicinina).

Pontos-Chave

1. O primeiro passo na formação da urina é o movimento passivo de um ultrafiltrado de plasma dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman. O termo ultrafiltração refere-se ao movimento passivo de um líquido semelhante ao plasma, que tem uma concentração muito baixa de proteínas, dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman. As células endoteliais dos capilares glomerulares são cobertas por uma membrana basal que é circundada por podócitos. O endotélio capilar, a membrana basal e os processos podais dos podócitos formam a chamada barreira de filtração.
2. O aparelho justaglomerular é um componente de um importante mecanismo de retroalimentação (i. e., retroalimentação tubuloglomerular) que regula o FSR e a TFG. As estruturas que compõem o aparelho justaglomerular incluem a mácula densa, as células mesangiais extraglomerulares e as células granulares produtoras de renina e angiotensina II.
3. Clinicamente, em geral estima-se a TFG usando-se as medições de [creatinina] plasmática ou ClCr.
4. A autorregulação permite que o FSR e a TFG permaneçam constantes a despeito de alterações na pressão arterial entre 90 e 180 mmHg. Quando o VLEC está alterado, os nervos simpáticos, as catecolaminas, a angiotensina II, as prostaglandinas, o ON, a endotelina, os peptídeos natriuréticos, a bradicinina e a adenosina exercem um substancial controle sobre a TFG e o FSR.

Leituras Adicionais

Patel A. The primary cilium calcium channels and their role in flow sensing. *Pflugers Arch.* 2015;467:157–165.

Pollak MR, et al. The glomerulus: the sphere of influence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1461–1469.

Schlondorff J. How many Achilles' heels does a podocyte have? An update on podocyte biology. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1091–1097.

Schnermann J. Concurrent activation of multiple vasoactive signaling pathways in vasoconstriction caused by tubuloglomerular feedback: a quantitative assessment. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:301–322.

Taylor AE, Moore TM. Capillary fluid exchange. *Adv Physiol Educ.* 1999;22:s203–s210.

Capítulos de Livros

Arendshorst WJ, Navar LG. Renal circulation and glomerular hemodynamics. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Dworkin LD, et al. The renal circulations. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney.* Philadelphia: Saunders; 2012.

Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology.* Philadelphia: Academic Press; 2012.

Lafayette RA, et al. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Madsen K, et al. Anatomy of the kidney. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney.* Philadelphia: Saunders; 2012.

^a A organização do néfron é, na verdade, mais complicada que a apresentada aqui. Entretanto, para simplificação e clareza da apresentação nos capítulos subsequentes, o néfron é dividido em cinco segmentos. O sistema do ducto coletor não é de fato parte do néfron. Entretanto, novamente para simplificação, nós consideramos o sistema do ducto coletor como parte do néfron.

^b Embora o corpúsculo renal seja composto de capilares glomerulares e cápsula de Bowman, o termo glomérulo é usado comumente para descrever o corpúsculo renal.

^c Para a maioria das substâncias depuradas do plasma pelos rins, apenas uma porção é, de fato, removida e excretada em uma única passagem através dos rins.

^d A arteríola eferente é mais sensível que a arteríola aferente à angiotensina II. Portanto, nas baixas concentrações de angiotensina II, predominam a constrição da arteríola eferente, o aumento da TFG e a diminuição do FSR. Entretanto, nas altas concentrações de angiotensina II, ocorre constrição tanto da arteríola aferente quanto da eferente, e ambos TFG e FSR diminuem ([Fig. 33.21](#)).

Transporte de Solute e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Quais são os três processos envolvidos na produção de urina?
2. Qual é a composição da urina “normal”?
3. Quais mecanismos de transporte são responsáveis pela reabsorção de NaCl pelo néfron? Onde estão localizados ao longo do néfron?
4. Como a reabsorção da água é “acoplada” à reabsorção do NaCl no túbulo proximal?
5. Por que os solutos e não a água são reabsorvidos pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle?
6. Quais mecanismos de transporte estão envolvidos na secreção de ânions e cátions orgânicos? Qual é a relevância fisiológica desses processos de transporte?
7. O que é equilíbrio glomerulotubular e qual a sua importância fisiológica?
8. Quais são os principais hormônios reguladores da reabsorção de NaCl e água pelos rins? Qual é o sítio de ação de cada hormônio junto ao néfron?
9. Qual é o paradoxo da aldosterona?

A formação de urina envolve três processos básicos: (1) ultrafiltração do plasma pelo glomérulo; (2) reabsorção de água e solutos a partir do ultrafiltrado; e (3) secreção de solutos selecionados no líquido tubular. Embora uma média de 115-180 L/dia em mulheres e 130-200 L/dia em homens de líquido essencialmente livre de proteínas sejam filtrados pelos glomérulos humanos a cada dia,¹ menos de 1% da água e do cloreto de sódio (NaCl) filtrados e quantidades variáveis de outros solutos são tipicamente excretados na urina ([Tabela 34.1](#)). Pelos processos de reabsorção e secreção, os túbulos renais determinam o volume e a composição da urina ([Tabela 34.2](#)), que, por sua vez, permitem aos rins controlar precisamente o volume, a osmolalidade, a composição e o pH dos compartimentos de líquido extra e intracelular. As proteínas transportadoras presentes nas membranas celulares do néfron medeiam a reabsorção e secreção de solutos e água nos rins. Cerca de 5-10% dos genes humanos codificam proteínas de transporte, e os defeitos genéticos e adquiridos envolvendo essas proteínas são a causa de muitas doenças renais ([Tabela 34.3](#)). Em adição, numerosas proteínas de transporte são alvos farmacológicos importantes. Este capítulo discute a reabsorção de NaCl e água, o transporte de cátions e ânions orgânicos, as proteínas de transporte envolvidas no transporte de solutos e água, além de alguns fatores e hormônios reguladores do transporte de NaCl. Os detalhes sobre o transporte acidobásico e sobre o transporte de K^+ , Ca^{++} e fosfato inorgânico (Pi), bem como de sua regulação, são fornecidos nos [Capítulos 35 a 37](#).

Tabela 34.1

Filtração, Excreção e Reabsorção de Água, Eletrólitos e Solutos pelos Rins

Substância	Medida	Filtrada ^a	Excretada	Reabsorvida	% da Carga Filtrada Reabsorvida
Água	L/dia	180	1,5	178,5	99,2
Na ⁺	mEq/dia	25.200	150	25.050	99,4
K ⁺	mEq/dia	720	100	620	86,1
Ca ⁺⁺	mEq/dia	540	10	530	98,2
HCO ₃ ⁻	mEq/dia	4.320	2	4.318	99,9 ⁺
Cl ⁻	mEq/dia	18.000	150	17.850	99,2
Glicose	mmol/dia	800	0	800	100
Ureia	g/dia	56	28	28	50

^a A quantidade filtrada de qualquer substância é calculada multiplicando-se a concentração dessa substância no ultrafiltrado pela taxa de filtração glomerular (TFG). Por exemplo: a carga filtrada de Na⁺ é calculada como [Na⁺] no ultrafiltrado (140 mEq/L) × TFG (180 L/dia) = 25.200 mEq/dia.

Tabela 34.2

Composição da Urina

Substância	Concentração
Na ⁺	50-130 mEq/L
K ⁺	20-70 mEq/L
Amônio (NH ₄ ⁺)	30-50 mEq/L
Ca ⁺⁺	5-12 mEq/L
Mg ⁺⁺	2-18 mEq/L
Cl ⁻	50-130 mEq/L
Fosfato inorgânico (Pi)	20-40 mEq/L
Ureia	200-400 mmol/L
Creatinina	6-20 mmol/L
pH	5-7
Osmolalidade	500-800 mOsm/kg H ₂ O
Glicose	0
Aminoácidos	0
Proteína	0
Sangue	0
Cetonas	0
Leucócitos	0
Bilirrubina	0

Dados de Valtin HV. Renal Physiology. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1983.

A composição e o volume de urina podem variar amplamente no estado sadio. Esses valores representam faixas médias. A excreção normal da água tipicamente varia entre 0,5 e 1,5 L/dia.

Tabela 34.3

Doenças Renais Monogênicas Seleccionadas Envolvendo Proteínas de Transporte

Doenças	Modo de Herança	Gene	Proteína de Transporte	Segmento do Néfron	Fenótipo
Cistinúria tipo I	AR	SLC3A1, SLC7A9	Simportadores de aminoácidos	Túbulo proximal	Excreção aumentada de aminoácidos básicos, nefrolitíase (cálculos renais)
Acidose tubular renal proximal (ATR)	AR	SLC4A4	Simportador de $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$	Túbulo proximal	Acidose metabólica hiperclorêmica
Nefrolitíase ligada ao X (doença de Dent)	RLX	CLCN, OCRL1	Canal de cloreto	Túbulo distal	Hipercalcúria, nefrolitíase
Síndrome de Bartter	AR-tipo I	SLC12A1	Simportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$	RAE	Hipocalemia, alcalose metabólica, hiperaldosteronismo
	AR-tipo II	KCNJ1	Canal de potássio ROMK	RAE	Hipocalemia, alcalose metabólica, hiperaldosteronismo
	AR-tipo III	CLCNKB	Canal de cloreto (membrana basolateral)	RAE	Hipocalemia, alcalose metabólica, hiperaldosteronismo
	AR-tipo IV	BSND, CLCNKA, CLCNKB	Subunidade do canal de cloreto, canais de cloreto	RAE	Hipocalemia, alcalose metabólica, hiperaldosteronismo
Síndrome da hipomagnesemia-hipercalcúria	AR	CLDN16	Claudina-16, também chamada paracelina-1	RAE	Hipomagnesemia-hipercalcúria, nefrolitíase
Síndrome de Gitelman	AR	SLC12A3	Simportador de Na^+/Cl^- sensível à tiazida	Túbulo distal	Hipomagnesemia, alcalose metabólica hipocalêmica, hipocalciúria, hipotensão
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I	AR	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Subunidades α , β e γ de ENaC	Ducto coletor	Excreção aumentada de Na^+ , hipercalemia, hipotensão
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II	AD	MLR	Receptor mineralocorticoide	Ducto coletor	Excreção aumentada de Na^+ , hipercalemia, hipotensão
Síndrome de Liddle	AD	SCNN1B, SCNN1G	Subunidades β e γ de ENaC	Ducto coletor	Excreção diminuída de Na^+ , hipotensão
Diabetes insípido nefrogênico (DIN) tipo II	AR/AD	AQP2	Canal de água aquaporina-2	Ducto coletor	Poliúria, polidipsia, hiperosmolaridade plasmática
Acidose tubular renal distal	AD/AR	SLC4A1	Antiportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$	Ducto coletor	Acidose metabólica, hipocalemia, hipercalcúria, nefrolitíase
Acidose tubular renal distal	AR	ATP6N1B	Subunidade de ATPase de H^+	Ducto coletor	Acidose metabólica, hipocalemia, hipercalcúria, nefrolitíase

Modificada de Nachman RH, Glasscock RJ. NephSAP 2010;9(3).

Existem mais de 300 genes codificadores de transportador diferentes que formam a chamada família SLC (solute carrier) de genes.

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; RAE, ramo ascendente espesso da alça de Henle; RLX, recessiva ligada ao X.

Reabsorção de Solute e Água ao Longo do Néfron

Os princípios gerais do transporte de solutos e água por intermédio das células epiteliais foram discutidos no [Capítulo 1](#).

Quantitativamente, a reabsorção de NaCl e água representa a principal função dos néfrons. Cerca de 25.000 mEq de Na^+ /dia e 179 L de água/dia são reabsorvidos pelos túbulos renais ([Tabela 34.1](#)). Em adição, o transporte renal de muitos outros solutos importantes está ligado direta ou indiretamente à reabsorção de Na^+ . Nas próximas seções serão apresentados os processos de transporte de NaCl e água de cada segmento do néfron, bem como sua regulação por hormônios e outros fatores.

Túbulo Proximal

O túbulo proximal reabsorve cerca de 67% da água, Na^+ , Cl^- , K^+ e a maioria dos outros solutos filtrados. Adicionalmente, o túbulo proximal reabsorve quase toda a glicose e os aminoácidos filtrados pelo glomérulo, bem como a maioria do HCO_3^- . O elemento-chave na reabsorção do túbulo proximal é a adenosina trifosfatase (ATPase) de Na^+/K^+ presente na membrana basolateral. A reabsorção de todas as substâncias, incluindo a água, está ligada de alguma forma à operação de Na^+ , K^+ - ATPase.

Reabsorção de Na^+

O Na^+ é reabsorvido por diferentes mecanismos na primeira e na segunda metades do túbulo proximal. Na primeira metade do túbulo proximal, o Na^+ é reabsorvido primariamente com bicarbonato (HCO_3^-) e certo número de outros solutos (p. ex., glicose, aminoácidos, Pi, lactato). Em contrapartida, na segunda metade, o Na^+ é reabsorvido principalmente com Cl^- . Essa disparidade é mediada pelas diferenças nos sistemas de transporte de Na^+ na primeira e segunda metades do túbulo proximal, bem como por diferenças na composição do líquido tubular nesses sítios. Em termos absolutos, a primeira metade do túbulo proximal reabsorve significativamente mais Na^+ do que a segunda metade.

Na primeira metade do túbulo proximal, a captação de Na^+ para dentro da célula está acoplada ao H^+ ou aos solutos orgânicos, incluindo a glicose ([Fig. 34.1](#)). Proteínas de transporte específicas medeiam a entrada de Na^+ na célula através da membrana apical. Exemplificando, o antiportador de Na^+/H^+ NHE3 ([Fig. 34.1A](#)) acopla a entrada de Na^+ à extrusão de H^+ a partir da célula. A secreção de H^+ resulta em reabsorção de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) ([Cap. 37](#)). O Na^+ também entra nas células do túbulo proximal por vários mecanismos de simportador, incluindo $\text{Na}^+/\text{glicose}$ (SGLT2), $\text{Na}^+/\text{aminoácido}$, Na^+/Pi e $\text{Na}^+/\text{lactato}$ ([Fig. 34.1B](#)). A glicose e outros solutos orgânicos que entram na célula com o Na^+ deixam a célula pela membrana basolateral, por mecanismos de transporte passivo. Qualquer Na^+ que entra na célula pela membrana apical sai dela e entra no sangue via ATPase de Na^+/K^+ . Assim, a reabsorção de Na^+ na primeira metade do túbulo proximal está acoplada à de HCO_3^- e de algumas moléculas orgânicas, e isso produz uma voltagem transepitelial negativa ao longo do túbulo proximal que fornece uma força motriz para reabsorção paracelular do Cl^- . A reabsorção de muitas moléculas orgânicas, incluindo a glicose e o lactato, é tão ávida, que essas moléculas são quase totalmente removidas do líquido tubular na primeira metade do túbulo proximal ([Fig. 34.2](#)). A reabsorção de NaHCO_3 e $\text{Na}^+/\text{solutos orgânicos}$ ao longo do túbulo proximal estabelece um gradiente osmótico transtubular (i.e., a osmolalidade do líquido intersticial que banha o lado basolateral das células é alguns mOsm/L mais alta do que a osmolalidade do líquido tubular) que fornece a força motriz para a reabsorção passiva de água por osmose. Como mais água do que Cl^- é reabsorvida na primeira metade do túbulo proximal, a $[\text{Cl}^-]$ no líquido tubular sobe ao longo da extensão do túbulo proximal ([Fig. 34.2](#)).

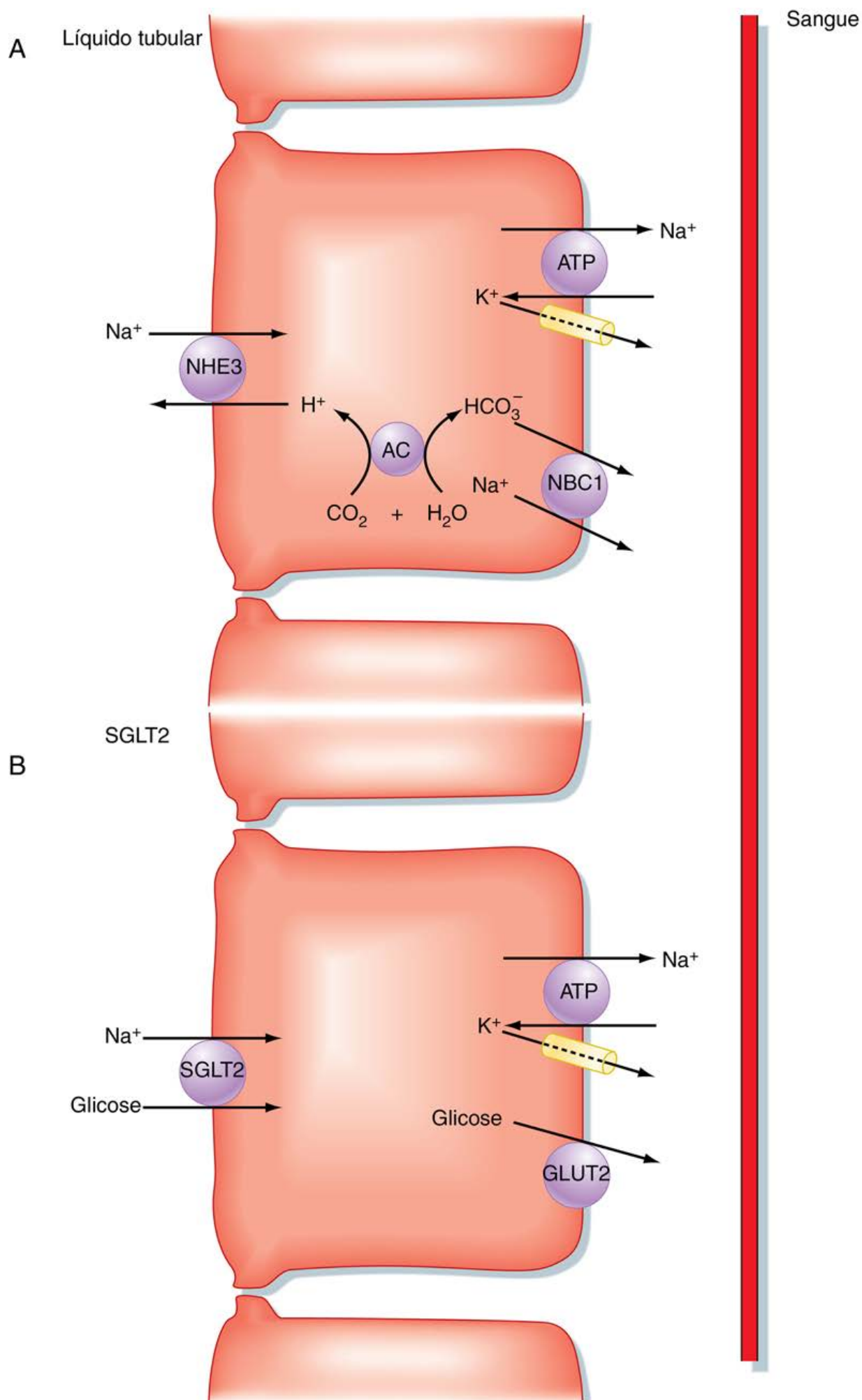


FIG. 34.1 Processos de transporte de Na^+ na primeira metade do túbulo proximal. Esses mecanismos de transporte estão presentes em todas as células da primeira metade do túbulo proximal, todavia separados em

células distintas – para simplificar a discussão. A, A operação do antiportador de Na^+/H^+ (NHE3) na membrana apical e dos transportadores ATPase de Na^+/K^+ e HCO_3^- , incluindo o simportador de $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC1; Cap. 37) na membrana basolateral, medeia a reabsorção de NaHCO_3 . Dióxido de carbono e água se combinam dentro das células para formar H^+ e HCO_3^- em uma reação facilitada pela enzima anidrase carbônica (AC). B, A operação do simportador de $\text{Na}^+/\text{glicose}$ (SGLT2) na membrana apical, aliada à ATPase de Na^+/K^+ e ao transportador de $\text{Na}^+/\text{glicose}$ (GLUT2) na membrana basolateral, medeia a reabsorção de Na^+ . Mutações inativadoras no gene GLUT2 levam à diminuição da reabsorção de glicose no túbulo proximal e à glicosúria (i.e., presença de glicose na urina). Apesar de omitida na ilustração, a reabsorção de Na^+ também está acoplada a outros solutos, incluindo aminoácidos, P_i e lactato. A reabsorção desses solutos é mediada pelos simportadores de $\text{Na}^+/\text{aminoácido}$, Na^+/P_i e $\text{Na}^+/\text{lactato}$, respectivamente, localizados na membrana apical, e também pela ATPase de Na^+/K^+ e transportadores de aminoácido, P_i e lactato, respectivamente, localizados na membrana basolateral. Três classes de transportadores de aminoácidos foram identificadas no túbulo proximal: duas que transportam Na^+ com aminoácidos ácidos ou básicos e uma que dispensa Na^+ e transporta aminoácidos básicos.

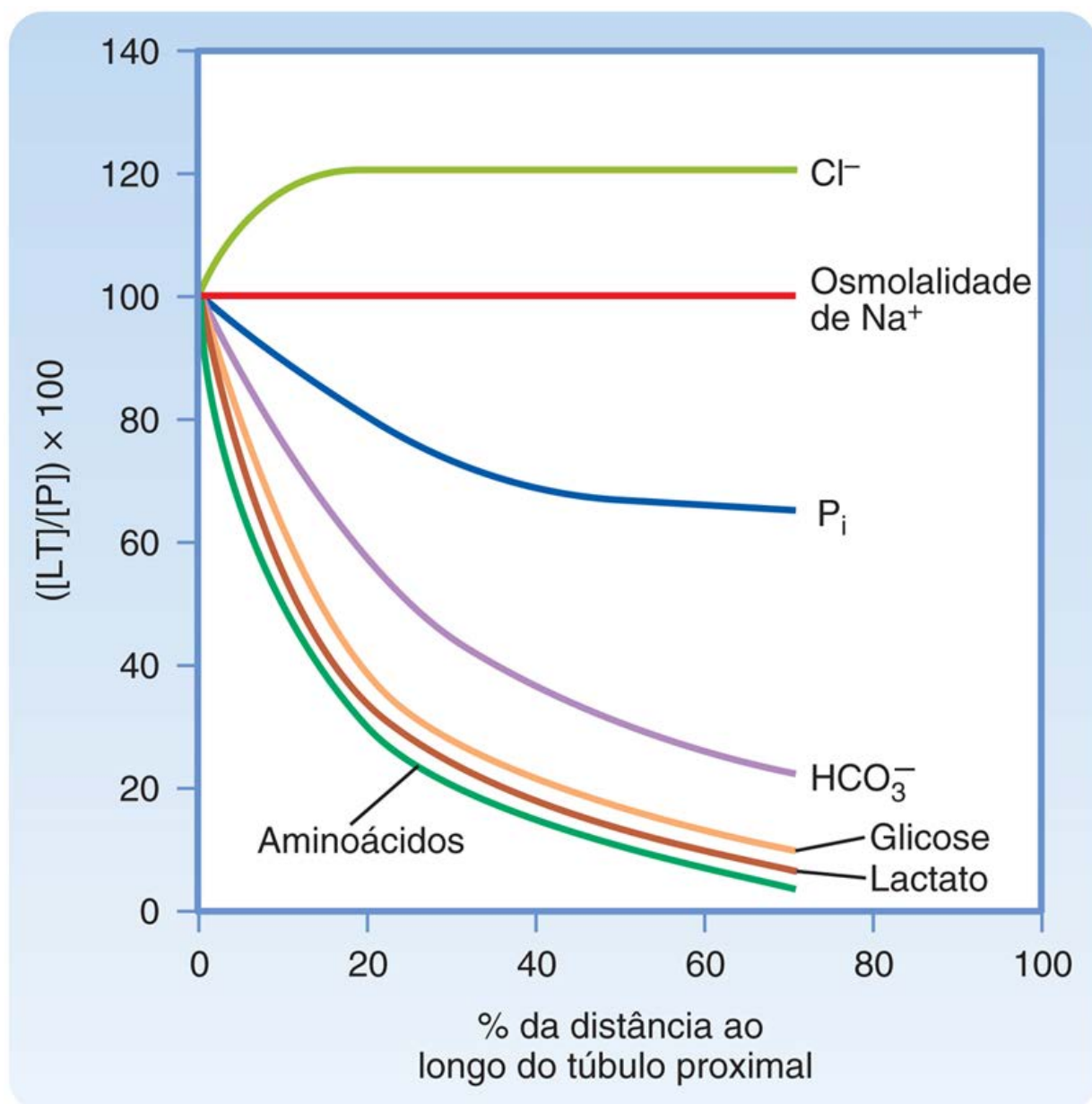


FIG. 34.2 Concentração de solutos no líquido tubular em função do comprimento ao longo do túbulo proximal. [LT] é a concentração da substância no líquido tubular; [P] é a concentração da substância no plasma. Valores acima de 100 indicam que relativamente menos do soluto que de água é reabsorvido, enquanto valores abaixo de 100 indicam que relativamente mais de substância que de água é reabsorvido.

Na segunda metade do túbulo proximal, a reabsorção de Na^+ é amplamente acompanhada de reabsorção de Cl^- por vias trans e paracelulares (Fig. 34.3). O Na^+ é primariamente reabsorvido com Cl^- , em vez de solutos orgânicos ou HCO_3^- como ânion acompanhante, porque os mecanismos de transporte de Na^+ na segunda metade do túbulo proximal diferem daqueles atuantes na primeira metade e também porque o líquido tubular que entra na segunda metade contém pouquíssima glicose

ou aminoácidos. Além disso, a alta $[\text{Cl}^-]$ (140 mEq/L) no líquido tubular, que é devida à reabsorção preferencial de Na^+ com HCO_3^- e solutos orgânicos na primeira metade do túbulo proximal, facilita a reabsorção de Cl^- com Na^+ .

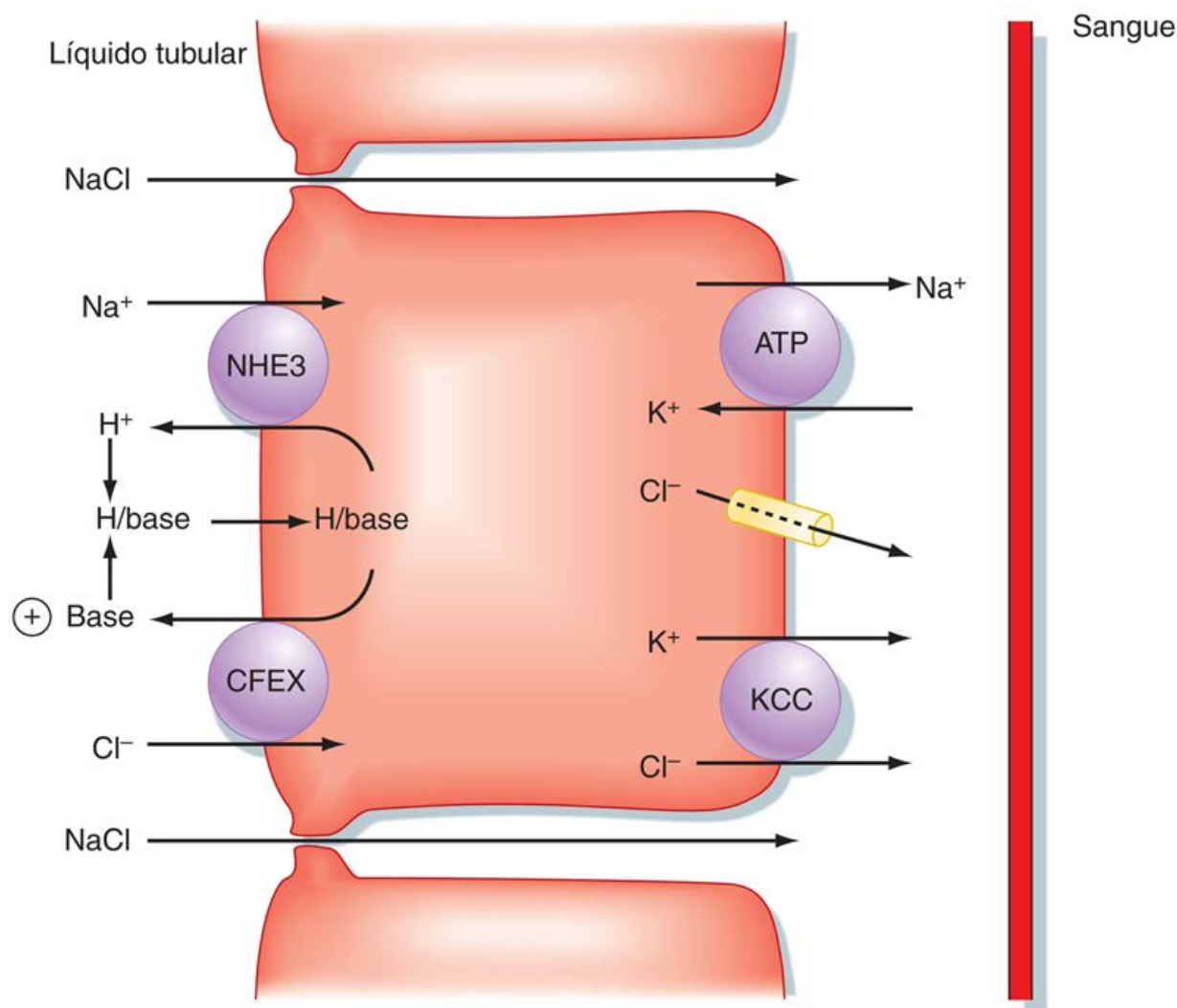


FIG. 34.3 Processos de transporte de Na^+ na segunda metade do túbulo proximal. O Na^+ e o Cl^- entram na célula pela membrana apical, por meio da operação de antiportadores (CFEX) paralelos de Na^+/H^+ (NHE3) e Cl^-/base (p. ex., formato, oxalato e bicarbonato). Mais de um antiportador Cl^-/base está envolvido nesse processo, mas apenas um é representado na ilustração. O H^+ secretado e a base se combinam no líquido tubular e formam o complexo H^+/base passível de reciclagem ao longo da membrana plasmática. O acúmulo de complexo H^+/base no líquido tubular estabelece um gradiente de concentração H^+/base que favorece sua reciclagem ao longo da membrana plasmática apical para dentro da célula. No meio intracelular, H^+ e base se dissociam e são retrorreciclados através da membrana plasmática apical. O resultado líquido é a captação de NaCl ao longo da membrana apical. A base pode ser íons hidróxido (OH^-), formato (HCO_2^-), oxalato, HCO_3^- ou sulfato. A voltagem transepitelial positiva no lúmen, indicada pelo sinal “+” dentro do círculo no lúmen tubular, é gerada pela difusão de Cl^- (do lúmen para o sangue) pela tight junction. A alta $[\text{Cl}^-]$ do líquido tubular fornece a força motriz para a difusão de Cl^- . Uma parte da glicose também é reabsorvida na segunda metade do túbulo proximal, via mecanismo similar àquele descrito para a primeira metade do túbulo proximal, exceto pelo fato de o simportador de $\text{Na}^+/\text{glicose}$ (gene SGLT1) transportar 2Na^+ com 1 glicose e ter maior afinidade e menor capacidade do que o simportador de $\text{Na}^+/\text{glicose}$ que atua na primeira parte do túbulo proximal, representado na [Figura 34.1](#). Além disso, a glicose sai da célula pela membrana basolateral, via GLUT1, em vez de GLUT2, como na primeira parte do túbulo proximal (não mostrado). KCC, simportador de KCl .

O mecanismo de reabsorção transcelular de Na^+ na segunda metade do túbulo proximal é mostrado na [Fig. 34.3](#). O Na^+ entra na célula através da membrana luminal, primariamente via operação paralela de um antiportador de Na^+/H^+ (NHE3) e um ou mais antiportadores de Cl^-/base (p. ex., CFEX). Como o H^+ secretado e a base se combinam no líquido tubular e reentram na célula, a operação dos antiportadores de Na^+/K^+ e Cl^-/base é equivalente à captação de NaCl a partir do líquido tubular para dentro da célula. O Na^+ deixa a célula via ATPase de Na^+/K^+ , e o Cl^- deixa a célula e entra no sangue via antiportador de K^+/Cl^- (KCC) e um canal de Cl^- na membrana basolateral.



Na clínica

A síndrome de Fanconi, uma doença renal que pode ser hereditária ou adquirida, resulta do comprometimento da habilidade do túbulo proximal reabsorver HCO_3^- , Pi, aminoácidos, glicose e proteínas de baixo peso molecular. Como outros segmentos subsequentes do néfron não conseguem reabsorver esses solutos e proteínas, a síndrome de Fanconi resulta em excreção urinária aumentada de HCO_3^- , aminoácidos, glicose, Pi e proteínas de baixo peso molecular.

Um pouco de NaCl também é reabsorvido ao longo da segunda metade do túbulo proximal pela via paracelular. A reabsorção paracelular de NaCl se dá porque a elevação da $[\text{Cl}^-]$ no líquido tubular na primeira metade do túbulo proximal cria um gradiente de $[\text{Cl}^-]$ (140 mEq/L no lúmen tubular e 105 mEq/L no interstício). Esse gradiente de concentração favorece a difusão do Cl^- do lúmen tubular por meio das tight junctions para dentro do espaço intercelular. O movimento de Cl^- negativamente carregado faz que o líquido tubular se torne positivamente carregado em relação ao sangue. Essa voltagem transepitelial positiva causa difusão de Na^+ positivamente carregado para fora do líquido tubular por meio das tight junctions para dentro do sangue. Assim, na segunda metade do túbulo proximal, um pouco de Na^+ e Cl^- é reabsorvido pelas tight junctions via difusão passiva.

Em resumo, a reabsorção de Na^+ e Cl^- no túbulo proximal ocorre pelas vias paracelular e transcelular. Cerca de 67% do NaCl filtrado a cada dia são reabsorvidos no túbulo proximal e dois terços desse total se movem ao longo da via transcelular, enquanto o terço restante se move pela via paracelular (Tabela 34.4).

Tabela 34.4

Transporte de NaCl ao Longo do Néfron

Segmento	% de NaCl Filtrado Reabsorvido	Mecanismo de Entrada de Na^+ pela Membrana Apical	Principais Hormônios Regulatórios
Túbulo proximal	67	Antiportador de Na^+/H^+ (NHE3), simportador de Na^+ com aminoácidos e solutos orgânicos, paracelular	Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Dopamina
Alça de Henle	25	$\uparrow$ simportador de $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$	Aldosterona Angiotensina II
Túbulo distal	≈ 5	Simportador de NaCl	Aldosterona Angiotensina II
Túbulo distal posterior e ducto coletor	≈ 3	Canais de Na^+ ENaC	Aldosterona, ANP, BNP, urodilatina, uroguanilina, guanilina, angiotensina II

ANP, peptídeo natriurético atrial; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

Tabela 34.5

Transporte de Água ao Longo do Néfron

Segmento	% do Filtrado Reabsorvido	Mecanismo de Reabsorção de Água	Hormônios Reguladores da Permeabilidade à Água
Túbulo proximal	67	Passivo	Nenhum
Alça de Henle	15	Apenas o ramo descendente fino; passivo	Nenhum
Túbulo distal	0	Sem reabsorção de água	Nenhum
Túbulo distal posterior e ducto coletor	≈ 8-17	Passivo	AVP, ANP ^a , BNP ^a

^a O peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) inibem a permeabilidade à água estimulada pela vasopressina (AVP).

Reabsorção de Água

O túbulo proximal reabsorve 67% da água filtrada (Tabela 64.5). A força motriz para reabsorção de água é o gradiente osmótico transtubular estabelecido por reabsorção de soluto (p. ex., NaCl, Na⁺/glicose). A reabsorção de Na⁺ com solutos orgânicos, HCO₃⁻ e Cl⁻ a partir do líquido tubular para dentro dos espaços intercelulares laterais diminui a osmolalidade do líquido tubular e aumenta a osmolalidade do espaço intercelular lateral. O gradiente osmótico ao longo do túbulo proximal estabelecido por esses processos de transporte é somente de alguns mOsm/L (Fig. 34.4). Como o túbulo proximal é altamente permeável à água, primariamente devido à expressão de canais de água aquaporina (AQP1) nas membranas apical e basolateral, a água é reabsorvida pelas células por osmose. Além disso, as tight junctions presentes no túbulo proximal também são permeáveis à água, por isso um pouco de água também é reabsorvido pela via paracelular entre as células tubulares proximais. O acúmulo de líquido e solutos junto ao espaço intercelular aumenta a pressão hidrostática neste compartimento. A elevada pressão hidrostática força líquido e solutos para dentro dos capilares.² Assim, a reabsorção de água se segue à reabsorção de soluto no túbulo proximal. O líquido reabsorvido é discretamente hiperosmótico em relação ao plasma, no entanto essa diferença na osmolalidade é tão pequena, que é comum dizer que a reabsorção junto ao túbulo proximal é isosmótica (i.e., ≈ 67% de ambas as cargas filtradas, de soluto e água, são reabsorvidas). De fato, há pouca diferença na osmolalidade do líquido tubular no início e no final do túbulo proximal. Uma importante consequência do fluxo osmótico de água ao longo do túbulo proximal é que alguns solutos, em especial K⁺ e Ca⁺⁺, são arrastados no líquido reabsorvido e, assim, reabsorvidos pelo processo de arraste de solvente (Fig. 34.4). A reabsorção de quase todos os solutos orgânicos, Cl⁻ e outros íons, bem como de água, é acoplada à reabsorção de Na⁺, portanto alterações na reabsorção de Na⁺ influenciam a reabsorção de água e de outros solutos pelo túbulo proximal. Esse ponto será discutido adiante, principalmente no Capítulo 35, sendo especialmente relevante durante a depleção de volume quando a reabsorção de Na⁺ pelo túbulo proximal é acompanhada de aumento paralelo da reabsorção de HCO₃⁻, a qual pode contribuir para o desenvolvimento de alcalose metabólica (i.e., alcalose por contração de volume).

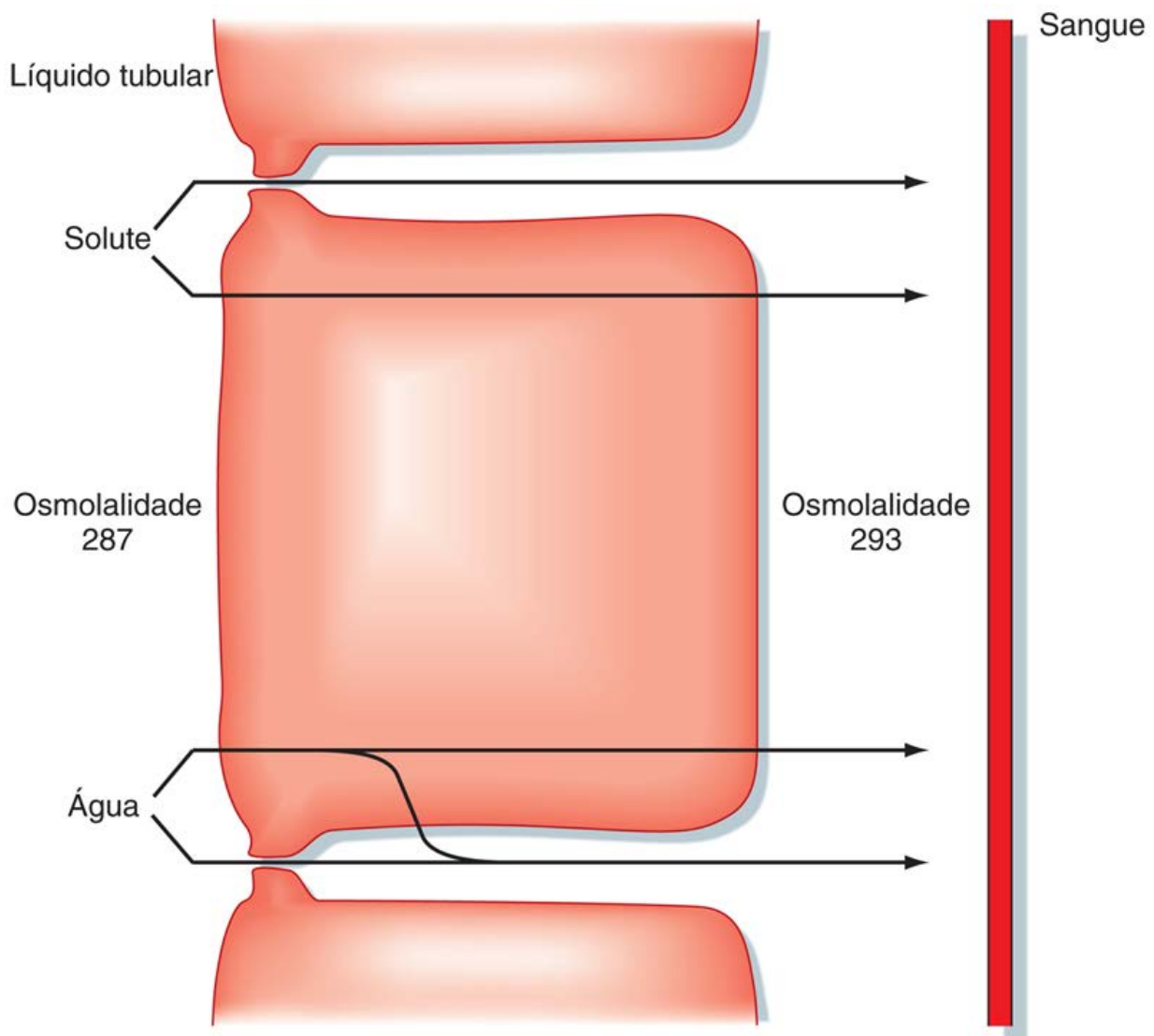


FIG. 34.4 Vias de reabsorção de água e solutos ao longo do túbulo proximal. O transporte de solutos, incluindo Na^+ , Cl^- e solutos orgânicos, para dentro do espaço intercelular lateral aumenta a osmolalidade deste compartimento, o que estabelece a força motriz para a reabsorção osmótica de água ao longo do túbulo proximal. Isso ocorre porque uma parte da ATPase de Na^+/K^+ e dos transportadores de solutos orgânicos, HCO_3^- e Cl^- , está localizada nas membranas celulares laterais e deposita esses solutos entre as células. Ademais, uma parte do NaCl também entra no espaço intercelular lateral por difusão por intermédio da tight junction (i.e., via paracelular). Uma importante consequência do fluxo osmótico de água pelas vias trans e paracelular junto ao túbulo proximal é que uma parte dos solutos, em especial K^+ e Ca^{++} , é arrastada no líquido reabsorvido e, assim, reabsorvida pelo processo de arraste de solvente.

Reabsorção de Proteínas

As proteínas filtradas pelo glomérulo são reabsorvidas no túbulo proximal. Como já mencionado, os hormônios peptídicos, proteínas pequenas e pequenas quantidades de proteínas grandes, como a albumina, são filtrados pelo glomérulo. De modo geral, apenas um pequeno percentual de proteínas atravessa o glomérulo e entra no espaço de Bowman (i.e., a concentração de proteínas no ultrafiltrado glomerular é de apenas $\approx 40 \text{ mg/L}$), no entanto, por ser a TFG tão elevada, a quantidade total de proteínas filtradas por dia é significativa:

$$\begin{aligned} \text{Proteínas filtradas} &= \text{TFG} \times [\text{proteína}] \text{ no ultrafiltrado} \\ \text{Proteínas filtradas} &= 180 \text{ L/dia} \times 40 \text{ mg/L} \\ &= 7.200 \text{ mg/dia ou } 7,2 \text{ g/dia} \end{aligned} \quad \text{Equação 34.1}$$

As proteínas filtradas são reabsorvidas no túbulo proximal por endocitose, seja como proteínas intactas ou após serem parcialmente degradadas por enzimas na superfície das células do túbulo proximal. Depois que as proteínas e os peptídeos entram na célula, as enzimas os digerem em seus aminoácidos constituintes, que, então, saem da célula pela membrana basolateral por meio das proteínas de transporte e são devolvidos ao sangue. Normalmente, esse mecanismo reabsorve quase todas as proteínas filtradas e, assim, a urina é essencialmente livre de proteínas. No entanto, como o mecanismo é

facilmente saturado, um aumento na concentração de proteínas filtradas pode resultar em proteinúria (aparecimento de proteína na urina). A ruptura da barreira de filtração glomerular aumenta a filtração de proteínas e resulta em proteinúria, que é encontrada com frequência na doença renal.

Secreção de Ânions e Cátions Orgânicos

As células do túbulo proximal também secretam ânions e cátions orgânicos no líquido tubular. A secreção de ânions e cátions orgânicos pelo túbulo proximal exerce papel decisivo na regulação dos níveis plasmáticos de xenobióticos (p. ex., vários antibióticos, diuréticos, estatinas, antivirais, antineoplásicos, imunossupressores, neurotransmissores e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]) e compostos tóxicos derivados de fontes exógenas e endógenas. Muitos ânions e cátions orgânicos ([Quadros 34.1](#) e [34.2](#)) secretados pelo túbulo proximal são produtos finais do metabolismo que circulam no plasma. Muitos desses compostos orgânicos estão ligados a proteínas plasmáticas e, assim, não são prontamente filtrados. Apenas uma pequena fração dessas substâncias potencialmente tóxicas, no entanto, é eliminada do corpo por excreção resultante unicamente da filtração. Assim, a secreção de ânions e cátions orgânicos, incluindo muitas toxinas oriundas dos capilares peritubulares, no líquido tubular promove a eliminação desses compostos do plasma que entra nos rins. É importante notar que, quando a função renal é diminuída pela doença, a excreção urinária de ânions e cátions orgânicos é gravemente reduzida, podendo levar a níveis plasmáticos aumentados de xenobióticos e acúmulos potencialmente tóxicos de ânions e cátions orgânicos.

Quadro 34.1 Alguns Ânions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal

Ânions Endógenos

AMPc, GMPc
Sais biliares
Hipuratos
Oxalato
Prostaglandinas: PGE₂, PGF_{2α}
Urato
Vitaminas: ascorbato, folato

Fármacos

Acetazolamida
Aciclovir
Amoxicilina
Captopril
Clorotiazida
Furosemida
Losartana
Penicilina
Probenecida
Salicilato (aspirina)
Hidroclorotiazida
Sinvastatina
Bumetanida
AINEs: indometacina
AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais.

Quadro 34.2 Alguns Cátions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal

Endógenos

Creatinina
Dopamina
Epinefrina
Norepinefrina

Fármacos

Atropina
Isoproterenol
Cimetidina
Morfina
Quinina
Amilorida
Procainamida



Ao nível celular

Os canais de água chamados aquaporinas (AQPs) medeiam a reabsorção transcelular de água por meio de muitos segmentos do néfron. Até o presente foram identificadas 13 aquaporinas. A família AQP está dividida em dois grupos, com base nas características de permeabilidade. Um grupo (aquaporinas) é permeável à água (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8, AQP11 e AQP12). O outro grupo (aquagliceroporinas) é permeável à água e a pequenos solutos, especialmente o glicerol (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10). As aquaporinas formam tetrâmeros na membrana plasmática celular, com cada subunidade formando um canal de água. Nos rins, a AQP1 é expressa nas membranas apical e basolateral do túbulo proximal e em porções do ramo descendente da alça de Henle. A importância da AQP1 na reabsorção renal da água é subestimada pelos estudos que usam camundongos depletados (knocked out) do gene AQP1. Esses camundongos exibem débito urinário aumentado (poliúria) e capacidade diminuída de concentrar a urina. Além disso, a permeabilidade osmótica do túbulo proximal à água é 5 vezes menor do que o normal em camundongos sem AQP1. As AQP7 e AQP8 também são expressas no túbulo proximal. A AQP2 é expressa na membrana plasmática apical das células principais no ducto coletor, e sua abundância na membrana é regulada pela arginina-vasopressina (AVP) (Cap. 35). AQP3 e AQP4 são expressas na membrana basolateral das células principais, no ducto coletor, e camundongos deficientes destas AQPs (i.e., camundongos knockout para AQP3 e AQP4) têm defeitos na capacidade de concentração da urina (Cap. 35). As AQPs também são expressas em muitos outros órgãos do corpo, incluindo pulmões, olho, pele, glândulas secretoras e cérebro, onde exercem papéis fisiológicos essenciais. Exemplificando, a AQP4 é expressa nas células formadoras da barreira hematoencefálica. O knockout de AQP4 afeta a permeabilidade à água das células da barreira hematoencefálica, de modo que o edema cerebral é reduzido em camundongos deficientes de AQP4 após uma carga aguda de água e o subsequente desenvolvimento de hiponatremia.



Ao nível celular

A endocitose de proteínas pelo túbulo proximal é mediada por proteínas da membrana apical que se ligam especificamente a proteínas e peptídeos presentes no líquido tubular. Esses receptores, chamados receptores endocíticos de ligantes múltiplos, podem se ligar a uma ampla gama de peptídeos e proteínas, mediando, assim, sua endocitose. A megalina e a cubilina medeiam a endocitose de proteínas e peptídeos no túbulo proximal. Ambas são glicoproteínas, sendo a megalina um membro da família dos genes do receptor de lipoproteína de baixa densidade.

A [Figura 34.5](#) ilustra os mecanismos de transporte de ânions orgânicos (AO^-) ao longo do túbulo proximal. Essas vias secretoras exibem velocidades de transporte mínimas, baixa especificidade (i.e., transportam muitos AO^-) e são responsáveis pela secreção dos AO^- listados no [Quadro 34.1](#). Os AO^- são captados para dentro da célula pela membrana basolateral, contra seu gradiente químico, em troca de α -cetoglutarato (α -CG), por vários antiportadores de AO^-/α -CG, incluindo OAT1, OAT2 e OAT3. O α -CG se acumula dentro das células via metabolismo de glutamato e pela ação do simportador de Na^+/α -CG (i.e., transportador de $\text{Na}^+/\text{dicarboxilato}$ [NaDC3]) presente também na membrana basolateral. Assim, a captação de AO^- para dentro da célula contra o gradiente eletroquímico está acoplada à saída de α -CG da célula seguindo seu gradiente químico gerado pelo mecanismo do simportador de Na^+/α -CG. A saída de AO^- através da membrana luminal e a sua entrada no líquido tubular são mediadas pelas proteínas resistentes a multifármaco 2 e 4 (MRP2/4) e pela proteína de resistência ao câncer de mama 1 (BCRP), que requer trifosfato de adenosina (ATP) para operar. Estudos recentes revelam que a OAT4 medeia a reabsorção do ânion orgânico urato, produto final do catabolismo de purina, pelo túbulo proximal ([Fig. 34.5](#)).

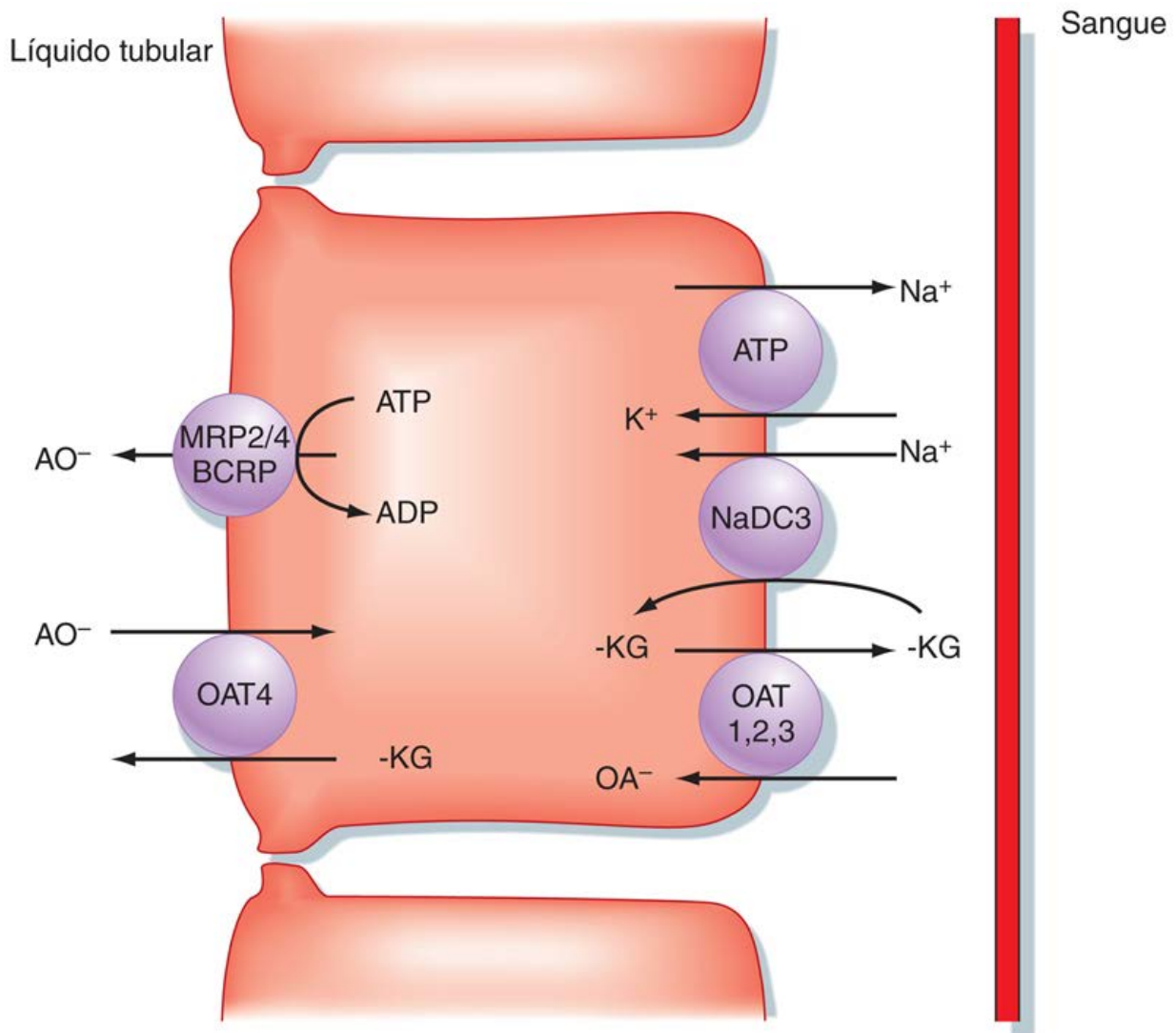


FIG. 34.5 Secreção de ânion orgânico (AO^-) ao longo do túbulo proximal. Os AO^- entram na célula pela membrana basolateral, por um dos três mecanismos de antiportador de AO^-/α -cetoglutarato (α -KG) (transportadores de ânion orgânico, OAT1, OAT2, OAT3). A captação de α -KG para dentro da célula contra seu gradiente de concentração químico é dirigida pelo movimento de Na^+ para dentro da célula via transportador de Na^+ /dicarboxilato (NaDC3). A $[\text{Na}^+]$ dentro da célula é baixa devido à ação da ATPase de Na^+/K^+ presente na membrana basolateral, que transporta Na^+ para fora da célula em troca de K^+ . O α -KG é reciclado pela membrana basolateral, pelos transportadores OAT, em troca de AO^- . Os AO^- saem da célula pela membrana apical, por meio de proteínas resistentes a multifármacos (MRP2 e 4) e da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP), que requerem ATP. O AOT4 presente na membrana apical reabsorve urato, um AO^- .



Na clínica

A urinálise é uma ferramenta importante e de rotina usada na detecção da doença renal. Uma análise completa da urina inclui avaliações macroscópica, microscópica e bioquímica. Essa análise é realizada por avaliação visual da urina, exame microscópico do sedimento urinário e avaliação bioquímica da composição urinária com o uso de tiras reativas dipstick. O teste dipstick é econômico, rápido (i.e., < 5 minutos) e testa a urina quanto ao pH e à presença de muitas substâncias (p. ex., bilirrubina, sangue, glicose, cetonas, proteína). É normal encontrar traços de proteína na urina, em particular na urina concentrada. As proteínas urinárias derivam de duas fontes principais: (1) filtração que excede a capacidade reabsortiva do túbulo proximal; e (2) síntese e secreção de glicoproteína de Tamm-Horsfall pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle. Como o mecanismo de reabsorção de proteínas se dá “a jusante” do ramo espesso ascendente da alça de Henle (i.e., no túbulo proximal), a glicoproteína de Tamm-Horsfall secretada aparece na urina; entretanto a proteinúria maior que uma concentração residual costuma ser indicativa de doença renal.

A **Figura 34.6** mostra o mecanismo de transporte de cátion orgânico (CO^+) ao longo do túbulo proximal. Os CO^+ , incluindo os xenobióticos (p. ex., o agente antidiabético metformina, o agente antiviral lamivudina e o fármaco anticâncer oxaliplatina, além de muitos neurotransmissores monoamina importantes, como dopamina, epinefrina, histamina e

norepinefrina), são secretados pelo túbulo proximal. Os CO^+ são captados para dentro da célula pela membrana basolateral, primariamente pelo transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2). A captação de CO^+ é dirigida pela magnitude da diferença de potencial negativa celular ao longo da membrana basolateral. O transporte de cátion orgânico pela membrana luminal para o líquido tubular, que é uma etapa limitante da velocidade na secreção, é mediado primariamente por transportadores de extrusão de toxina e multifármaco eletroneutros (MATEs) e MDR1 (também conhecido como P-glicoproteína), que requer ATP para sua operação. Esses mecanismos de transporte são inespecíficos e vários CO^+ geralmente competem pela secreção por determinada via de transporte.

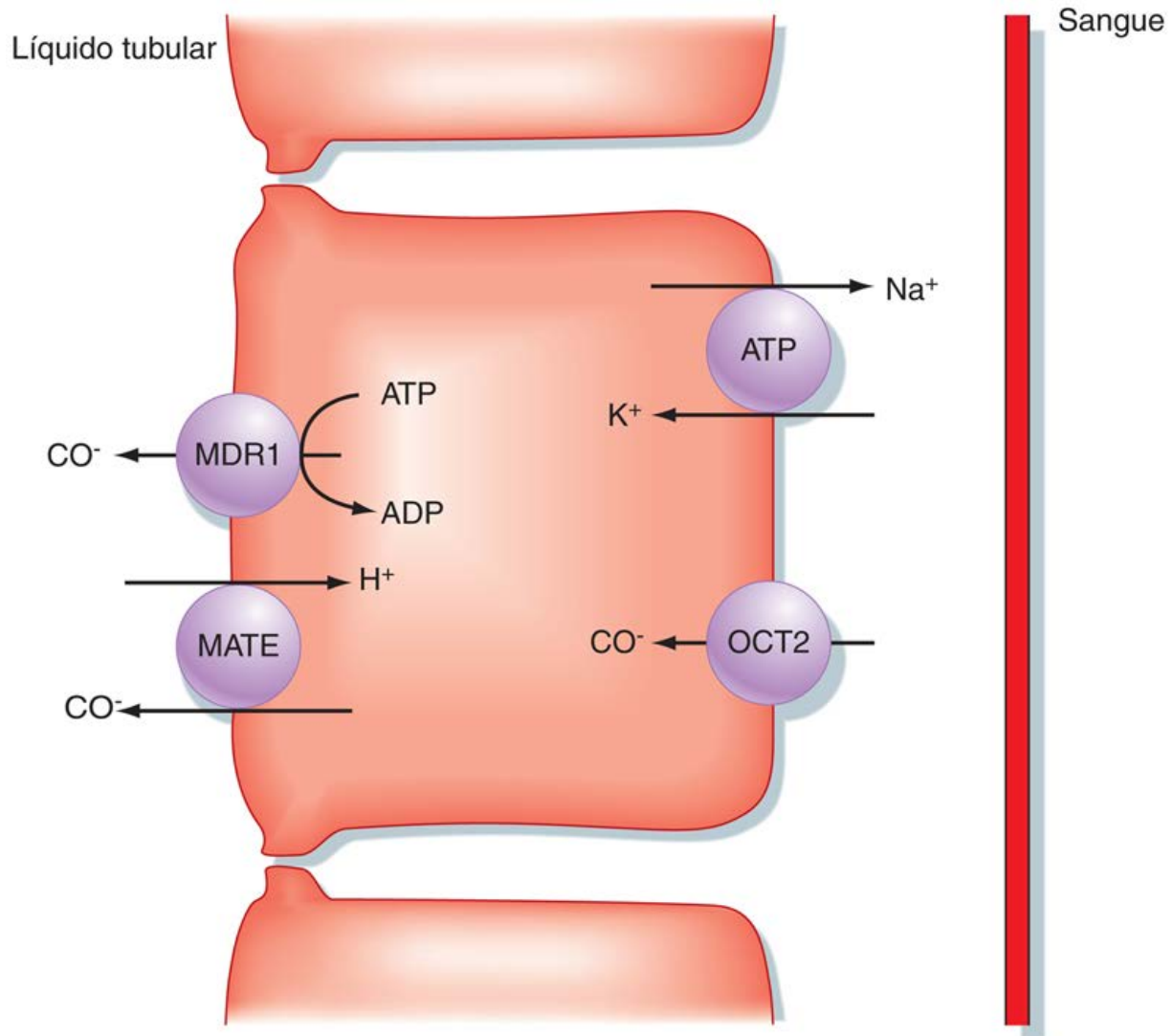


FIG. 34.6 Secreção de cátion orgânico (CO^-) ao longo do túbulo proximal. Os CO^- entram na célula por intermédio da membrana basolateral, primariamente via OCT2. A captação dos CO^- para dentro da célula contra o gradiente de concentração químico é conduzida pela diferença de potencial celular negativa. Os CO^- saem da célula pela membrana apical, em troca de H^+ , por meio de transportadores de toxina e multifármacos eletricamente neutros (MATE1 e MATE2-K), bem como pela proteína resistente a multifármacos (MDR1), que requer ATP.

Alça de Henle

A alça de Henle reabsorve cerca de 25% do NaCl filtrado e 15% da água filtrada. A reabsorção de NaCl na alça de Henle ocorre em ambos os ramos ascendentes, fino e espesso, da alça de Henle, enquanto o ramo descendente fino não reabsorve o NaCl . Em contrapartida, a reabsorção de água mediada por canais de água AQP1 é exclusivamente restrita ao ramo descendente fino, enquanto o ramo ascendente é impermeável à água. Ademais, cátions divalentes (p. ex., Ca^{++} e Mg^{++}) e HCO_3^- são também reabsorvidos na alça de Henle ([Caps. 36 e 37](#)).



Como muitos ânions orgânicos competem pelas mesmas vias secretoras, níveis plasmáticos elevados de um ânion transportado frequentemente inibem a secreção dos outros. Por exemplo, a infusão de ácido p-amino-hipúrico (PAH) pode diminuir a secreção de penicilina pelo túbulo proximal. Sendo os rins responsáveis pela eliminação da penicilina, a infusão de PAH em indivíduos que recebem penicilina diminui a excreção desta e, assim, prolonga sua meia-vida biológica. Na Segunda Guerra Mundial, quando os suprimentos de penicilina se tornaram escassos, os hipuratos eram administrados com penicilina para estender seu efeito terapêutico. Competição similar é observada na secreção de cátion orgânico pelo túbulo proximal, e níveis plasmáticos altos de uma espécie de cátion transportado podem inibir a secreção dos outros cátions competidores. Exemplificando, o antagonista de histamina H_2 , conhecido como cimetidina e usado no tratamento de úlceras gástricas, é secretado via mecanismos de transporte de cátions orgânicos no túbulo proximal. Se for administrada a pacientes que recebem procainamida (um fármaco usado para tratar arritmias cardíacas), a cimetidina diminuirá a excreção urinária de procainamida (outro cátion orgânico) por competição direta para uma via secretória comum. Como consequência, a coadministração de fármacos catiônicos que competem pela mesma via pode aumentar a concentração plasmática de ambos os fármacos a níveis muito acima daqueles observados quando os fármacos são administrados isoladamente. Esse efeito pode levar à toxicidade farmacológica.

O ramo ascendente fino reabsorve NaCl por um mecanismo passivo. A reabsorção de água, mas não a de NaCl, no ramo descendente fino aumenta a [NaCl] no líquido tubular que entra no ramo ascendente fino. Conforme o líquido rico em NaCl se move rumo ao córtex, o NaCl se difunde para fora do lúmen do túbulo, ao longo do ramo ascendente fino, e entra no líquido intersticial medular, seguindo um gradiente de concentração direcionado do líquido tubular para o interstício (Cap. 35).

O elemento-chave na reabsorção de soluto pelo ramo ascendente espesso é uma ATPase de Na^+/K^+ presente na membrana basolateral (Fig. 34.7). Esse transportador mantém uma baixa $[Na^+]$ intracelular, que fornece um gradiente químico favorável para a movimentação de Na^+ do líquido tubular para dentro da célula. Esse movimento de Na^+ pela membrana apical e para dentro da célula é mediado pelo simportador de $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ (NKCC2), que acopla o movimento de $1Na^+$ a $1K^+$ e $2Cl^-$. Usando a energia potencial liberada pelo movimento em descida do Na^+ e do Cl^- , esse simportador dirige o movimento de subida do K^+ para dentro da célula. Os canais de K^+ (ROMK e Maxi-K) presentes na membrana plasmática apical exercem papel importante na reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso. Esses canais de K^+ permitem que o K^+ transportado para dentro da célula via simportador $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ seja reciclado de volta para o líquido tubular. Como a $[K^+]$ no líquido tubular é relativamente baixa, a reciclagem de K^+ é requerida para a operação contínua do simportador $1Na^+/1K^+/2Cl^-$. Um antiportador de Na^+/H^+ (NHE3) na membrana celular apical também medeia a reabsorção de Na^+ , bem como a secreção de H^+ (reabsorção de HCO_3^-) no ramo ascendente espesso (Cap. 37). A operação do antiportador de Na^+/H^+ na membrana apical resulta em captação celular de Na^+ em troca de H^+ . A produção de H^+ dentro das células produz HCO_3^- , que, então, sai da célula pela membrana basolateral, via antiportador de Cl^-/HCO_3^- (AE2). O Na^+ sai da célula pela membrana basolateral, via ATPase de Na^+/K^+ , enquanto o K^+ e o Cl^- deixam a célula por vias distintas junto à membrana basolateral (i.e., canais de K^+ e Cl^- e simportador de K^+/Cl^-).

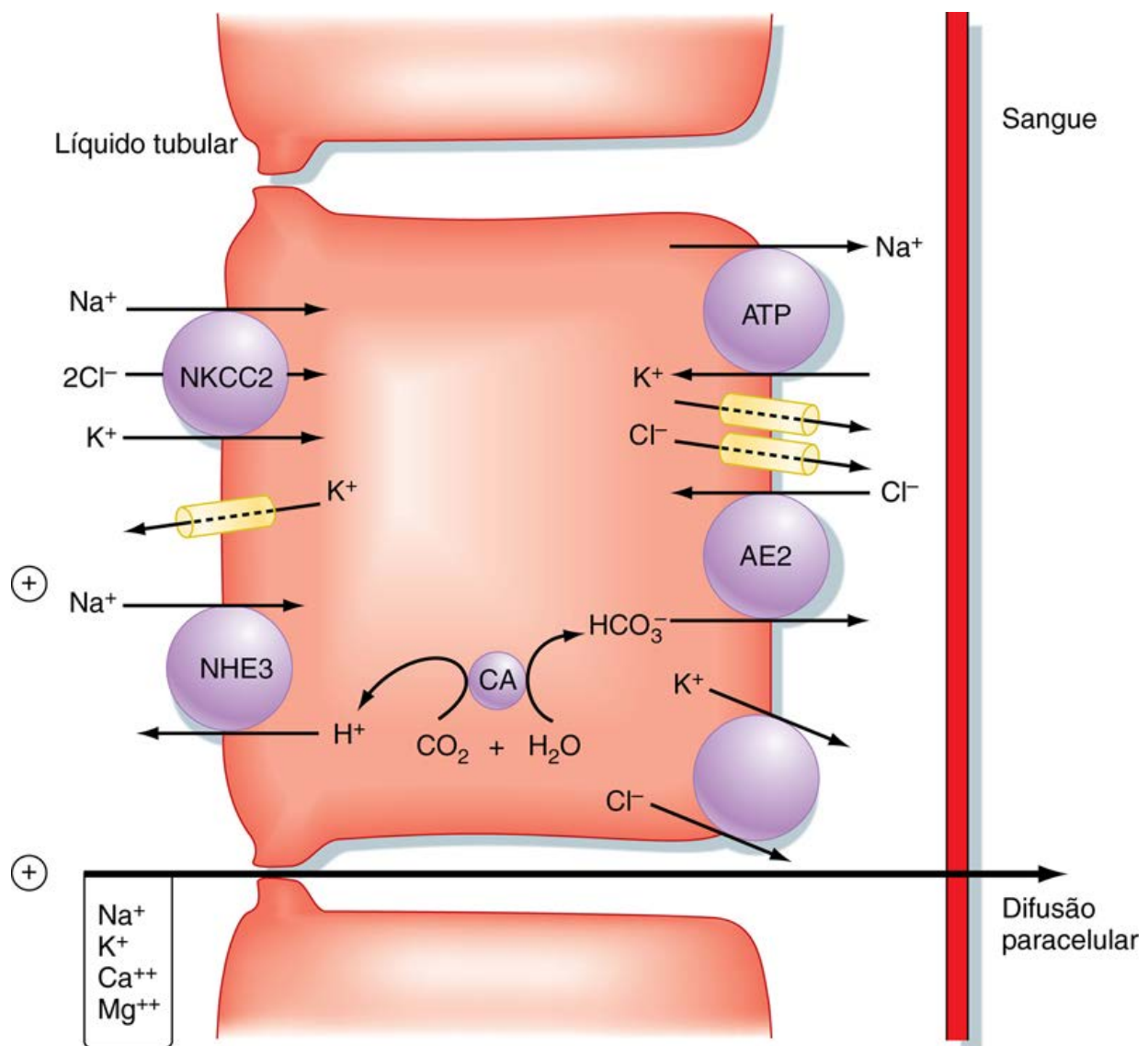


FIG. 34.7 Mecanismos de transporte para reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle. A voltagem positiva no lúmen exerce papel importante na condução da reabsorção paracelular passiva de cátions. Como a membrana apical é condutiva primariamente ao K^+ , a voltagem na membrana apical é mais negativa do que a voltagem na membrana basolateral, a qual é condutiva ao K^+ e ao Cl^- , resultando, assim, em um potencial transepitelial positivo no lúmen. Mutações no canal de K^+ da membrana apical (ROMK), no simportador de $1Na^+ + 1K^+ + 2Cl^-$ (NKCC2) da membrana apical, ou no canal de Cl^- basolateral (ClCNKB) causam a síndrome de Bartter (ver quadro de caso clínico sobre a síndrome de Bartter). AC, anidrase carbônica.

A voltagem ao longo do ramo ascendente espesso é importante para a reabsorção de vários cátions. O líquido tubular é positivamente carregado em relação ao sangue devido à localização exclusiva das proteínas de transporte nas membranas apical e basolateral. Existem dois pontos importantes: (1) o transporte de NaCl aumentado pelo ramo ascendente espesso eleva a magnitude da voltagem positiva no lúmen; e (2) essa voltagem é uma importante força motriz para a reabsorção de vários cátions, incluindo Na^+ , K^+ , Mg^{++} e Ca^{++} , ao longo da via paracelular (Fig. 34.7). A importância da via paracelular para a reabsorção de solutos é subestimada pela observação de que mutações inativadoras da proteína de tight junction claudina-16 diminuem a reabsorção de Mg^{++} e Ca^{++} pelo ramo ascendente espesso, mesmo em presença de uma voltagem transepitelial positiva no lúmen.

Em resumo, a reabsorção de NaCl ao longo do ramo ascendente espesso ocorre pelas vias trans e paracelular. A reabsorção transcelular corresponde a 50% da reabsorção total de NaCl, e a reabsorção paracelular representa 50%. Como o ramo ascendente espesso não reabsorve água devido à ausência de canais de água (i.e., AQP's), a reabsorção de NaCl e outros solutos diminui a osmolalidade do líquido tubular para menos de 150 mOsm/kg de H_2O . Assim, como o ramo ascendente espesso da alça de Henle produz um líquido que é diluído em relação ao plasma, esse segmento e o túbulo distal adjacente (como será discutido a seguir) costumam ser referidos coletivamente como "segmentos diluidores".

Túbulo Distal e Ducto Coletor

O túbulo distal e o ducto coletor reabsorvem cerca de 8% do NaCl filtrado, secretam quantidades variáveis de K^+ e H^+ e reabsorvem uma quantidade variável de água ($\approx 8-17\%$). O segmento inicial do túbulo distal (túbulo distal inicial) reabsorve Na^+ , Cl^- e Ca^{++} e é impermeável à água (Fig. 34.8). A entrada de NaCl na célula pela membrana apical é mediada por um simportador de Na^+/Cl^- , o NCC (Fig. 34.8). O Na^+ deixa a célula por ação da ATPase de Na^+/K^+ , enquanto o Cl^- sai da célula

por difusão pelos canais de Cl^- e de um simportador de K^+/Cl^- (KCC4). Sendo assim, a diluição do líquido tubular começa no ramo ascendente espesso e continua no segmento inicial do túbulo distal.

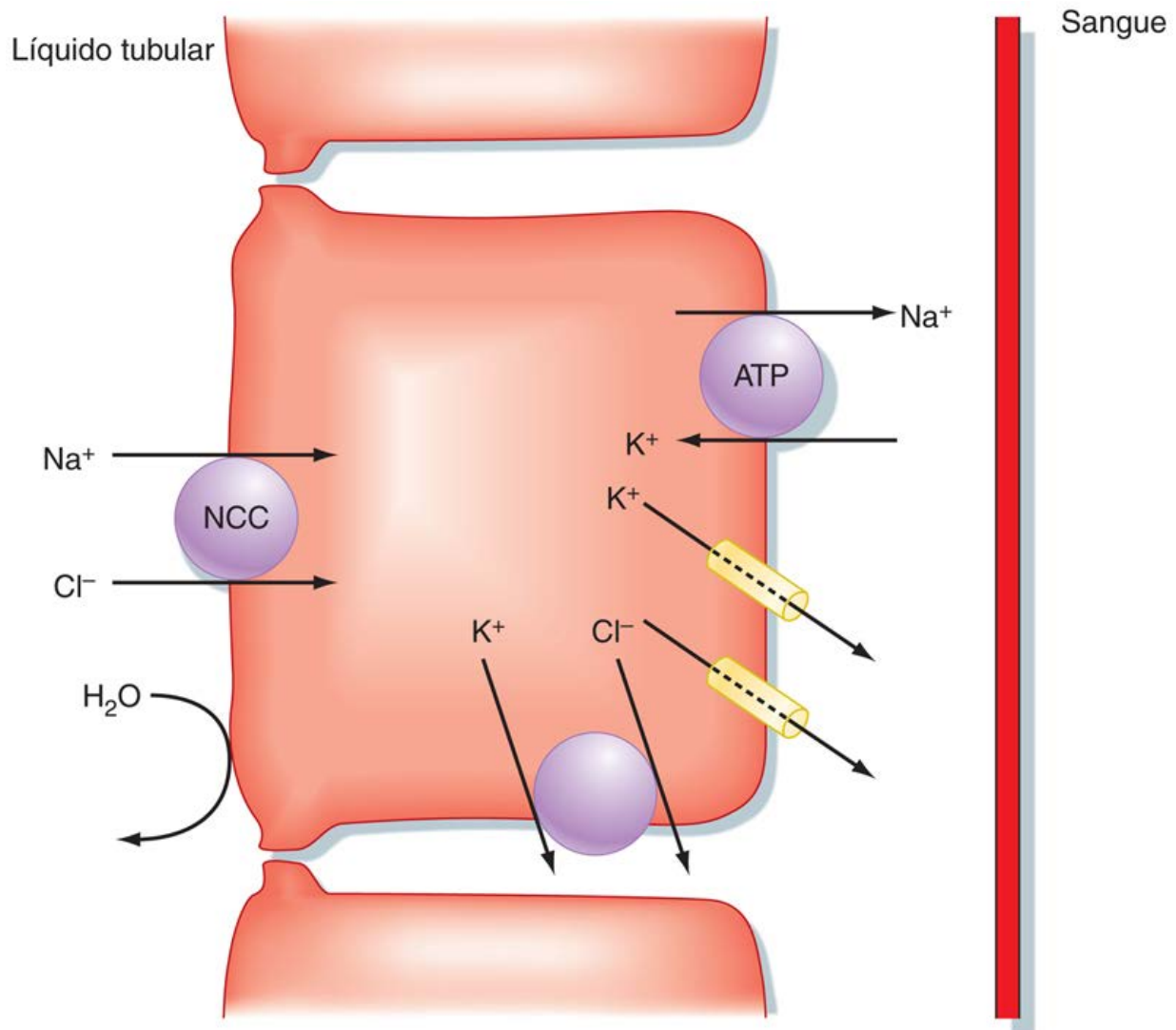


FIG. 34.8 Mecanismo de transporte para reabsorção de NaCl no seguimento anterior do túbulo distal. Esse seguimento é impermeável à água. Mutações no simportador de NaCl (NCC) da membrana apical causam a síndrome de Gitelman.



Ao nível celular

Como descrito no [Capítulo 2](#), as células epiteliais estão unidas pela superfície apical pelas tight junctions (zônula de oclusão). Algumas proteínas foram identificadas como componentes da tight junction, incluindo proteínas que atravessam a membrana de uma célula e se ligam à porção extracelular da mesma molécula em uma célula adjacente (p. ex., ocludina e claudinas), bem como as proteínas ligadoras citoplasmáticas (p. ex., ZO-1, ZO-2 e ZO-3), que ligam as proteínas transmembrana ao citoesqueleto da célula. Entre essas proteínas juncionais, a claudina parece ser um dos principais determinantes das características de permeabilidade das tight junctions. Exemplificando, as claudinas 16 e 19 são determinantes decisivos da permeabilidade da tight junction aos cátions divalentes, junto ao ramo ascendente espesso da alça de Henle. Mutações envolvendo as claudinas 16 e 19 humanas causam hipomagnesemia (i.e., Ca^{++} aumentado na urina) e nefrocalcinose (i.e., calcificação do rim). A claudina-2 é permeável à água e pode ser responsável pela reabsorção paracelular da água ao longo do túbulo proximal. Foi demonstrado que a claudina-4, em células renais mantidas em cultura, controla a permeabilidade da tight junction ao Na^+ , enquanto a claudina-15 determina se uma tight junction é permeável aos cátions ou aos ânions. Assim, as características de permeabilidade das tight junctions em diferentes segmentos do néfron são determinadas, ao menos em parte, pelas claudinas específicas expressas pelas células de cada segmento.

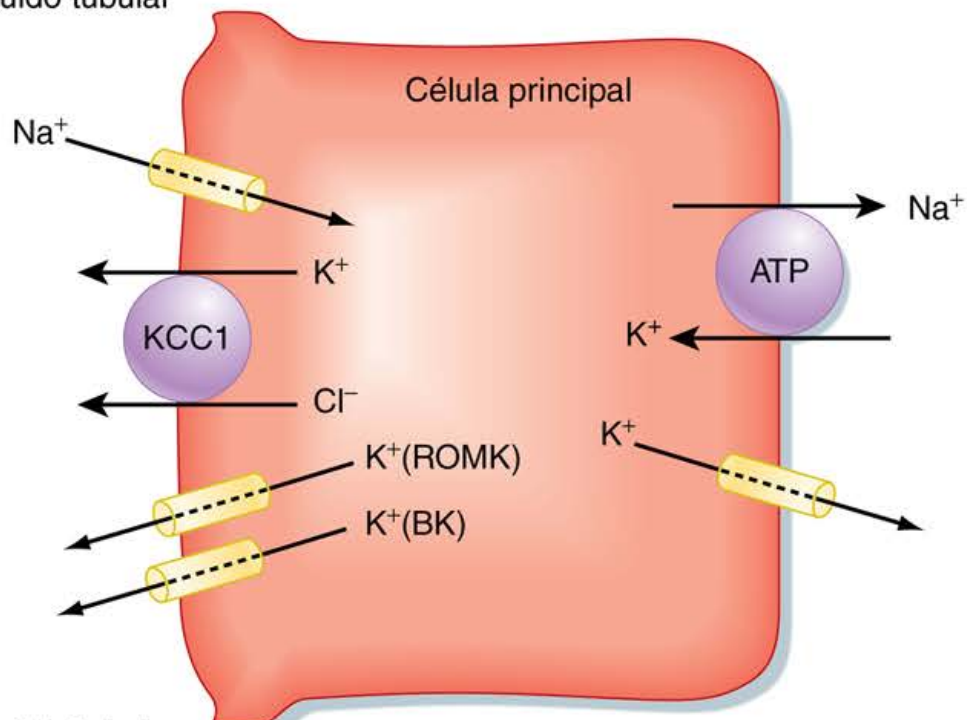


Ao nível celular

A síndrome de Bartter é um conjunto de doenças genéticas autossômicas recessivas caracterizadas por hipocalemia, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo (Tabela 34.3). Mutações inativadoras no gene codificador de simportador de $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (NKCC2), no canal de K^+ apical (ROMK) ou no canal de Cl^- basolateral (CICNKB) diminuem a reabsorção de NaCl e de K^+ pelo ramo ascendente espesso, que, por sua vez, acarreta hipocalemia (i.e., baixa $[\text{K}^+]$ no plasma) e diminuição do LEC. A queda no LEC estimula a secreção de aldosterona, a qual, por sua vez, estimula a reabsorção de NaCl e a secreção de H^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor.

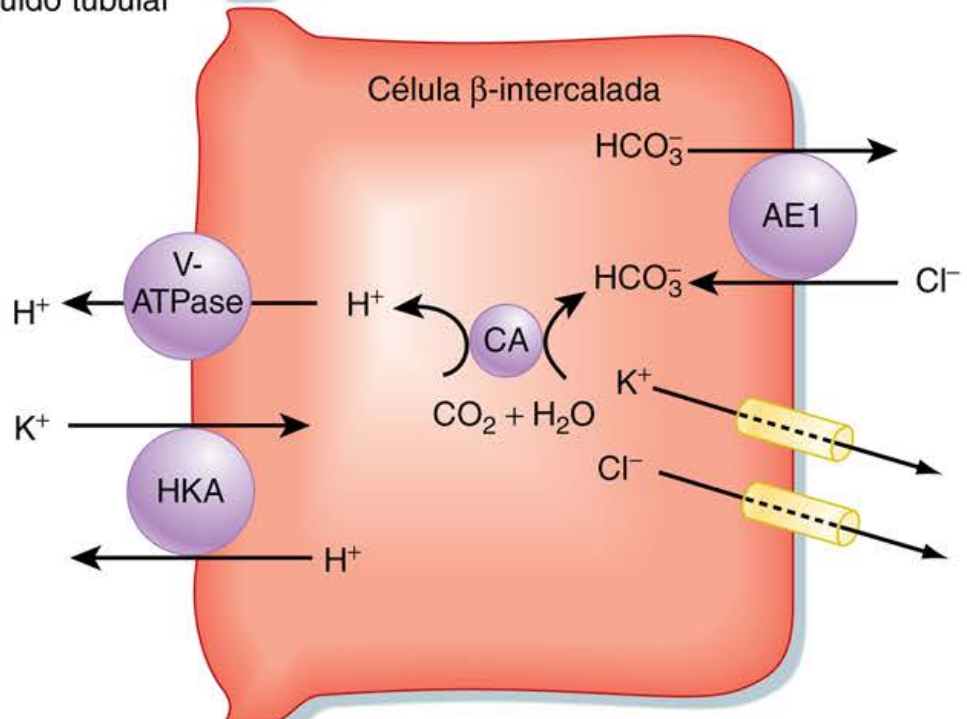
O último segmento do túbulo distal (túbulo distal posterior) e o ducto coletor são compostos por três tipos celulares: células principais e dois tipos de células intercaladas. Como ilustrado na Figura 34.9, as células principais reabsorvem NaCl e água e secretam K^+ . A reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ por essas células depende da atividade da ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral. Ao manter uma baixa $[\text{Na}^+]$ intracelular, a ATPase de Na^+/K^+ fornece um gradiente químico favorável para a movimentação de Na^+ do líquido tubular para dentro da célula. Como o Na^+ entra na célula pela membrana apical, por difusão por canais Na^+ -seletivos (ENaCs), a voltagem negativa dentro da célula facilita a entrada de Na^+ , que, então, sai da célula e entra no sangue via ATPase de Na^+/K^+ presente na membrana basolateral. A reabsorção de Na^+ produz uma voltagem luminal negativa ao longo do túbulo distal posterior e do ducto coletor, a qual fornece a força motriz para a reabsorção paracelular do Cl^- . As células intercaladas secretam H^+ ou HCO_3^- e exercem papéis importantes na homeostasia acidobásica (Cap. 37). A célula α -intercalada (Fig. 34.9, centro) secreta H^+ e reabsorve HCO_3^- e K^+ , sendo então importante na regulação do equilíbrio acidobásico (Cap. 37) e no equilíbrio de K^+ (Cap. 36). As células α -intercaladas reabsorvem K^+ por meio da operação de uma ATPase de H^+/K^+ (HKA) localizada na membrana plasmática apical. Por outro lado, as células β -intercaladas (Fig. 34.9, embaixo) secretam HCO_3^- e reabsorvem H^+ e Cl^- . O cloreto entra na célula β -intercalada pela membrana apical, via antiportador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (pendrina), e sai da célula pela membrana basolateral, por um canal de Cl^- . Uma quantidade variável de água é reabsorvida pelas células principais, no túbulo distal posterior e no ducto coletor. A reabsorção de água nesses segmentos é mediada pelo canal de água AQP2 AVP-regulado, presente na membrana plasmática apical, e pelos canais AQP3 e AQP4, localizados na membrana basolateral das células principais. Em presença de AVP, a água é reabsorvida. Em contrapartida, na ausência de AVP, a parte final do túbulo distal e do ducto coletor reabsorve pouca água (Cap. 35).

Líquido tubular



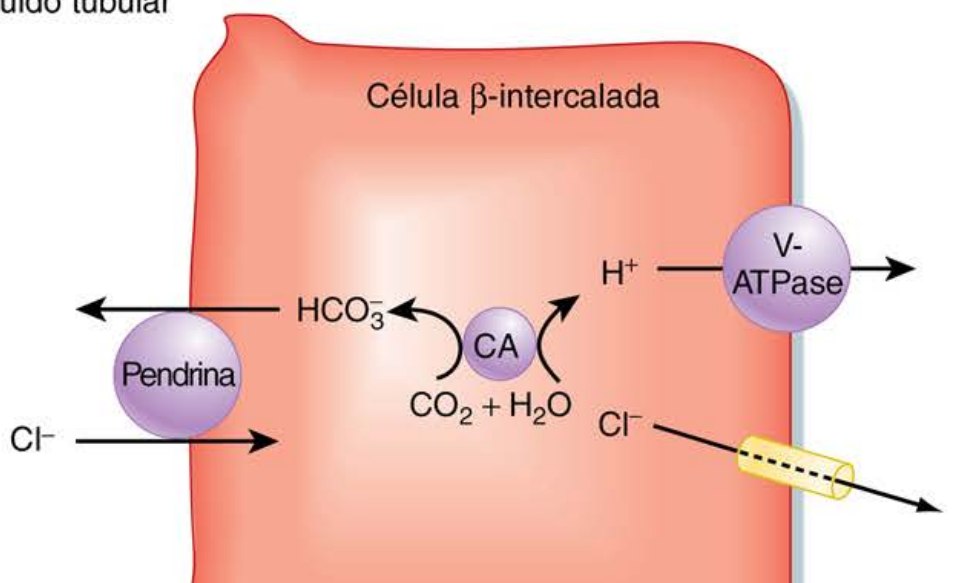
Sangre

Líquido tubular



Sangre

Líquido tubular



Sangre

FIG. 34.9 Vias de transporte nas células principais, células α -intercaladas e células β -intercaladas do seguimento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. As células principais reabsorvem Na^+ e secretam K^+ . O K^+ é secretado por dois tipos de canais (ROMK e BK) e por um simportador de K^+/Cl^- (KCC1). As células α -intercaladas secretam H^+ e reabsorvem HCO_3^- e K^+ , enquanto as β -intercaladas secretam HCO_3^- e reabsorvem H^+ e Cl^- . AC, anidrase carbônica.

O K^+ é secretado a partir do sangue para dentro do líquido tubular pelas células principais, em um processo envolvendo duas etapas (Fig. 34.9, em cima). Na primeira etapa, a captação de K^+ ao longo da membrana basolateral é mediada pela ação da ATPase de Na^+/K^+ . Na segunda etapa, o K^+ sai da célula por difusão passiva. Como a $[\text{K}^+]$ no interior das células principais é alta ($\approx 150 \text{ mEq/L}$), enquanto a $[\text{K}^+]$ no líquido tubular é baixa ($\approx 10 \text{ mEq/L}$), o K^+ se difunde seguindo o gradiente de concentração na membrana celular apical por meio dos canais de K^+ (ROMK e BK), entrando no líquido tubular. Apesar de o potencial negativo no interior dessas células favorecer a retenção de K^+ intracelular, o gradiente eletroquímico ao longo da membrana apical promove secreção de K^+ da célula para dentro do líquido tubular (Cap. 36). Em contraste, a reabsorção de K^+ pelas células α é mediada por uma ATPase de H^+/K^+ (HKA) localizada na membrana celular apical (Fig. 34.9, centro). Como consequência, esses segmentos distais do néfron têm a habilidade de secretar e reabsorver K^+ por meio de mecanismos regulados de modo independente, o que contrasta com a tendência geral de reabsorver Na^+ ao longo da maioria dos segmentos do néfron.

Regulação da Reabsorção de NaCl e de Água

Do ponto de vista quantitativo, angiotensina II, aldosterona, catecolaminas, peptídeo natriurético e uroguanilina são os hormônios reguladores da reabsorção de NaCl mais importantes, portanto também da excreção urinária de NaCl (Tabela 34.6). Entretanto, outros hormônios (incluindo a dopamina e a adrenomedulina), forças de Starling e fenômeno do equilíbrio glomerulotubular também influenciam a reabsorção de NaCl. A AVP é o único entre os hormônios principais que regula diretamente a quantidade de água excretada pelos rins.

Tabela 34.6

Hormônios que regulam a reabsorção de NaCl e água

Hormônio ^a	Estímulo principal	Sítio de ação no néfron	Efeito sobre o transporte
Angiotensina II	$\uparrow$ Renina	TP, RAE, TD/DC	$\uparrow$ reabsorção de NaCl e H_2O
Aldosterona	$\uparrow$ Angiotensina II, $\uparrow[\text{K}^+]_p$	RAE, TD/DC	$\uparrow$ reabsorção de NaCl e H_2O^b
ANP, BNP, urodilatina	$\uparrow$ VLEC	DC	$\downarrow$ reabsorção de NaCl e H_2O
Uroguanilina, guanilina	Íngesta oral de NaCl	TP, DC	$\downarrow$ reabsorção de NaCl e H_2O
Nervos simpáticos	$\downarrow$ VLEC	TP, RAE, TD/DC	$\uparrow$ reabsorção de NaCl e H_2O^b
Dopamina	$\uparrow$ VLEC	TP	$\downarrow$ reabsorção de NaCl e H_2O
AVP	$\uparrow$ Posm, $\downarrow$ VLEC	TD/DC	$\uparrow$ reabsorção de H_2O

^a Todos estes hormônios atuam em questão de minutos, com exceção da aldosterona, que exerce sua ação sobre a reabsorção de NaCl com um retardo de 1 hora. A aldosterona alcança seu efeito máximo após alguns dias.

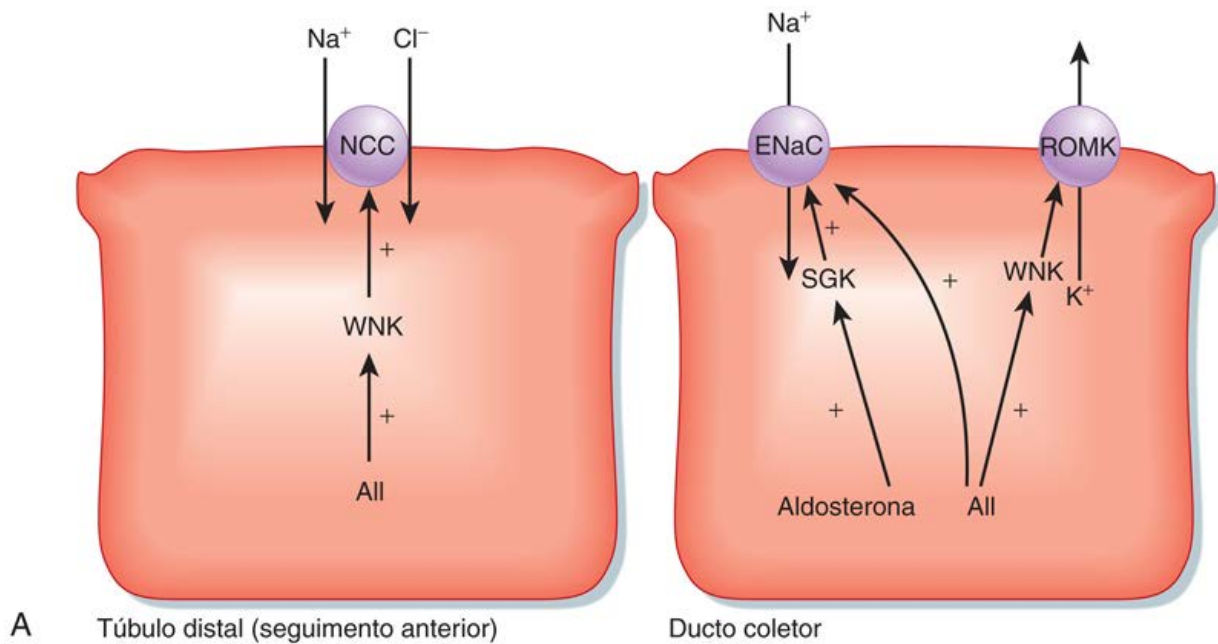
^b O efeito sobre a reabsorção de H_2O não inclui o ramo ascendente espesso. ANP, peptídeo natriurético atrial; BNP, peptídeo natriurético cerebral, PA, pressão arterial; DC, ducto coletor; TD, túbulo distal; VLEC, volume de líquido extracelular; $[\text{K}^+]_p$, concentração de K^+ no plasma; Posm, osmolaridade plasmática; TO, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

A angiotensina II tem potente efeito estimulatório sobre a reabsorção isosmótica de NaCl e água junto ao túbulo proximal, estimulando também a reabsorção de Na^+ junto ao ramo ascendente espesso da alça de Henle, bem como junto à parte final do túbulo distal e do ducto coletor. Uma diminuição do VLEC ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (Cap. 35), aumentando, assim, a concentração plasmática de angiotensina II.

A aldosterona é sintetizada pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal e estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, parte final do túbulo distal e ducto coletor. A maioria do efeito da aldosterona sobre a reabsorção de NaCl reflete sua ação sobre o túbulo distal posterior e o ducto coletor. A aldosterona aumenta a reabsorção de NaCl por intermédio das células principais nesses segmentos, atuando via quatro mecanismos: (1) aumentando a concentração de ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral; (2) elevando a expressão do ENaC na membrana celular apical; (3) aumentando os níveis de Sgk1 (quinase estimulada por glicocorticoide; ver quadro molecular), que também aumenta a expressão de ENaC na membrana celular apical; e (4) estimulando CAP1 (channel-activating protease, também chamada prostatina), uma serina protease que ativa diretamente os ENaCs por proteólise. Tomadas em conjunto, essas ações aumentam a captação de Na^+ ao longo da membrana celular apical e facilitam a saída de Na^+ do interior da célula para o sangue. O aumento na reabsorção de Na^+ produz uma voltagem luminal transepitelial negativa ao longo do túbulo distal terminal e do ducto coletor. Essa voltagem negativa no lúmen fornece a força motriz eletroquímica para reabsorção de Cl^- por meio das tight junctions. A aldosterona também estimula a secreção de K^+ pelo túbulo distal posterior e pelo ducto coletor (coletivamente referidos como néfron distal sensível à aldosterona (ASDN) (Cap. 36). A secreção de aldosterona é aumentada pela hipercalcemia e por hipovolemia (i.e., VLEC diminuído via angiotensina II aumentada subsequentemente à ativação do sistema renina-angiotensina [SRA]; Cap. 35). A secreção de aldosterona é diminuída pela hipocalcemia e por peptídeos natriuréticos (discutidos em maiores detalhes a seguir). Por intermédio de sua ação estimuladora da reabsorção de NaCl no ducto coletor, a aldosterona também aumenta indiretamente a reabsorção de água por esse segmento do néfron.

O paradoxo da aldosterona. Como mencionado, a aldosterona estimula a reabsorção de NaCl e a secreção de K^+ pelo ducto coletor. Embora tanto a redução do VLEC (i.e., hipovolemia; Cap. 35) quanto a hipercalcemia (Cap. 36) aumentem os níveis de aldosterona, a resposta fisiológica dos rins difere nessas duas condições. No contexto de depleção de VLEC, a excreção de NaCl pelos rins é diminuída para restaurar o VLEC, sem que ocorra alteração concomitante na excreção de K^+ . Em contraste, durante a hipercalcemia, a excreção de K^+ pelos rins é intensificada para normalizar a $[\text{K}^+]$ plasmática, ainda que sem alteração concomitante na excreção de NaCl. Esse fenômeno – os efeitos independentes evidentes da aldosterona sobre a excreção urinária de Na^+ e K^+ – é chamado paradoxo da aldosterona. O paradoxo pode ser explicado pela constatação de que a depleção do VLEC aumenta a liberação de aldosterona via ativação do SRA, enquanto a hipercalcemia estimula diretamente a liberação suprarrenal de aldosterona sem requerer ativação do SRA. Sendo assim, a aldosterona aumenta em ambas as condições, enquanto os níveis de angiotensina II se elevam somente durante a depleção de VLEC, e não durante a hipercalcemia. Trata-se da regulação diferencial de processos de transporte junto ao túbulo distal e ducto coletor pela ação da aldosterona e da angiotensina II, a qual é responsável por esse paradoxo. A resposta fisiológica integrada a uma diminuição no VLEC é representada na Fig. 34.10A. Durante a hipovolemia, a angiotensina II estimula a reabsorção de NaCl pelo túbulo proximal (omitida na Fig. 34.10A), bem como pelo túbulo distal anterior, ativando a WNK (quinase [K] sem lisina), e assim intensificando a reabsorção de NaCl via ativação do simportador de Na^+/Cl^- (NCC). A aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ mediada por ENaC nas células principais do ducto coletor ao ativar a SGK1, e isso então aumenta a abundância de ENaC na membrana plasmática apical. Em paralelo, a angiotensina II ativa WNK nas células principais, inibindo a secreção de K^+ via ROMK e prevenindo a excreção aumentada de K^+ mesmo com níveis elevados de aldosterona, que, por sua vez, poderia promover a secreção de K^+ . A estimulação pela angiotensina II da reabsorção de água e NaCl junto ao túbulo proximal também reduz a distribuição de NaCl e líquido para o ducto coletor, suprimindo, igualmente, a secreção de K^+ nesse segmento (Cap. 36). A resposta fisiológica integrada correspondente à hipercalcemia é ilustrada na Fig. 34.10B. Durante a hipercalcemia, a aldosterona estimula a secreção de K^+ mediada por ROMK pelas células principais junto ao ducto coletor, via ativação de WNK. Como o túbulo distal anterior não é diretamente responsivo à aldosterona, este hormônio não estimula a reabsorção de NaCl nesse segmento. De fato, como os níveis de angiotensina II não são elevados pela hipercalcemia, a atividade basal da WNK no túbulo distal anterior é baixa, resultando em diminuída reabsorção de NaCl via NCC (Fig. 34.10B). Esse efeito da WNK sobre a reabsorção de NaCl no túbulo distal anterior compensa o efeito estimulatório da aldosterona, via SGK1, sobre a reabsorção de Na^+ mediada por ENaC nas células principais do ducto coletor.

Depleção de volume ($\downarrow$ volume de LEC)



Hipercalcemia

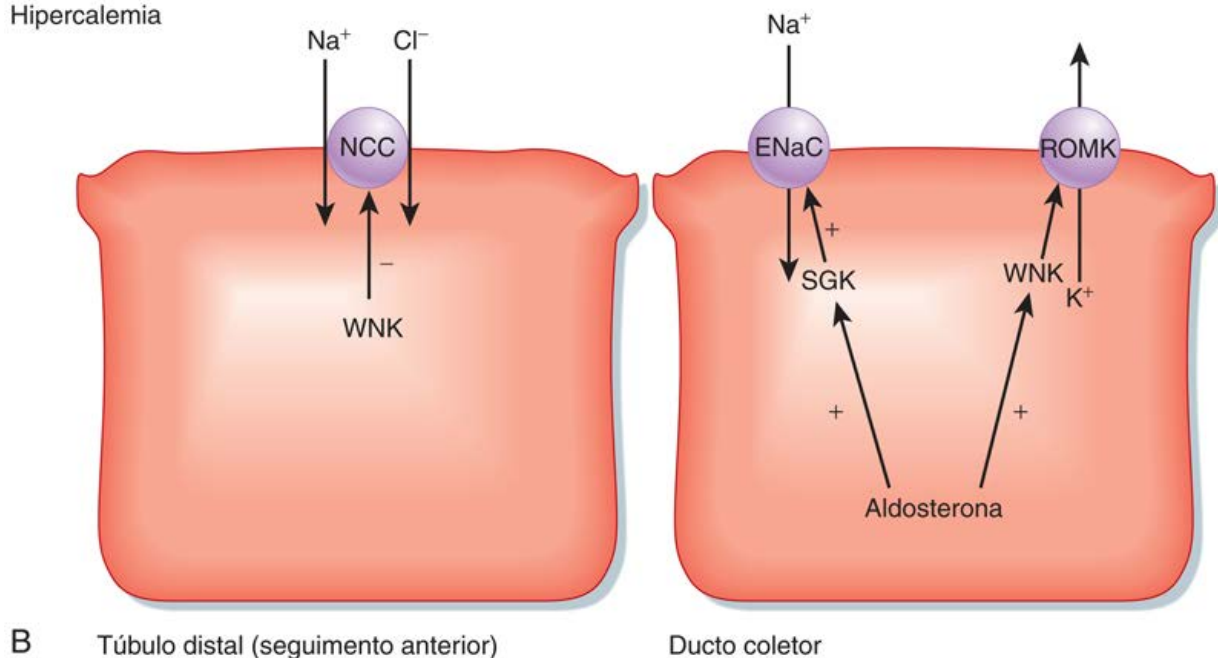


FIG. 34.10 Paradoxo da aldosterona (ver detalhes no texto). Existem quatro WNKs no rim. A ilustração não fornece detalhes por uma questão de maior clareza, já que alguns detalhes referentes à regulação por WNK de NCC, ENaC e ROMK permanecem não elucidados. +, estimulação; -, inibição; All, angiotensina II; NCC, simportador de NaCl; ENaC, canal de sódio epitelial; ROMK, canal de K⁺; WNK, quinases [K] sem lisina.

Peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético cerebral (BNP). Inibem a reabsorção de água e NaCl. A secreção de ANP pelos átrios cardíacos e a de BNP pelos ventrículos cardíacos são estimuladas pelo aumento do VLEC e da pressão na parede miocárdica. ANP e BNP diminuem a pressão arterial por meio da redução da resistência periférica total e do aumento da excreção urinária de NaCl e água, primariamente via elevação do fluxo sanguíneo renal (FSR) e da TFG. Esses peptídeos natriuréticos vasodilatam as arteríolas aferentes e promovem a vasoconstrição das arteríolas eferentes, aumentando a TFG e, portanto, a filtração de NaCl, assim como a excreção de NaCl (ver discussão adiante sobre o equilíbrio glomerulotubular para o mecanismo). Adicionalmente, o aumento no FSR diminui a concentração de NaCl no interstício medular, que, uma vez diminuído, reduz a reabsorção passiva de NaCl pelo ramo ascendente fino da alça de Henle (ver, na discussão anterior, os detalhes sobre a reabsorção de NaCl nesse segmento). ANP e BNP inibem a reabsorção de NaCl pela porção medular do ducto coletor e inibem a reabsorção de água estimulada por AVP ao longo do ducto coletor. Além disso, ANP e BNP também diminuem a secreção de AVP a partir da hipófise posterior. Essas ações do ANP e do BNP são mediadas pela ativação dos receptores guanililciclase ligados à membrana, os quais aumentam os níveis intracelulares do mensageiro secundário monofosfato de guanina cíclico (GMPc). O ANP é um agente natriurético e diurético mais profundo do que o BNP.

A urodilatina e o ANP são codificados pelo mesmo gene e têm sequências similares de aminoácidos. A urodilatina é um hormônio de 32 aminoácidos que difere do ANP pela adição de quatro aminoácidos ao terminal amino. A urodilatina é secretada pelo túbulo distal e pelo ducto coletor, estando ausente na circulação sistêmica. Assim, a urodilatina influencia somente a função dos rins. A secreção de urodilatina é estimulada por uma elevação na pressão arterial e pelo aumento no VLEC e inibe a reabsorção de NaCl e água ao longo da porção medular do ducto coletor. A urodilatina é um hormônio diurético e natriurético mais potente do que o ANP, porque uma parte do ANP que entra nos rins pelo sangue é degradada por uma endopeptidase neural que não tem efeito correspondente sobre a urodilatina.

A uroguanilina e a guanilina são produzidas por células neuroendócrinas presentes no intestino em resposta à ingestão oral de NaCl. Esses hormônios entram na circulação e inibem a reabsorção de NaCl e água pelos rins por meio da ativação de receptores guanilciclase ligados à membrana, os quais aumentam a [GMPc] intracelular. O envolvimento desses hormônios derivados do intestino ajuda a explicar por que a resposta natriurética dos rins à carga oral de NaCl é mais pronunciada do que a carga intravenosa.



Ao nível celular

Sgk1 (serum glucocorticoid-stimulated kinase), uma serina-treonina quinase, exerce papel importante na manutenção da homeostasia do NaCl e do K^+ , via regulação da excreção de ambos pelos rins. Estudos que usaram camundongos knockout para Sgk1 revelaram que a quinase é requerida para os animais sobreviverem à grave restrição de NaCl e à carga de K^+ . A restrição de NaCl e a carga de K^+ aumentam a [aldosterona] no plasma, que rapidamente (em minutos) aumenta a expressão e a fosforilação da proteína Sgk1. A fosforilação de Sgk1 aumenta a reabsorção de Na^+ mediada por ENaC no ducto coletor primariamente por aumentar o número de ENaCs na membrana plasmática apical das células principais e também elevando o número de bombas ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral. A fosforilação de Sgk1 inibe Nedd4-2, uma ligase de ubiquitina que promove monoubiquitinação de subunidades ENaC, transformando-as em alvos de remoção endocítica da membrana plasmática e subsequente destruição nos lisossomos. A inibição de Nedd4-2 pela Sgk1 diminui a monoubiquitinação de ENaC e, dessa forma, reduz a endocitose e aumenta o número de canais de membrana. Sgk1 induz a translocação de canais de K^+ (ROMK) de um pool intracelular para a membrana plasmática e, com isso, intensifica a secreção de K^+ mediada por ROMK pelas células principais. Esses efeitos de Sgk1 precedem a elevação estimulada pela aldosterona da abundância de ENaC, ROMK e ATPase de Na^+/K^+ , levando ao aumento retardado (> 4 horas) no transporte de NaCl e K^+ pelo ducto coletor. A ativação de polimorfismos em Sgk1 causa elevação na pressão arterial, provavelmente por aumentar a reabsorção de NaCl pelo ducto coletor, aumentando, assim, o VLEC e, consequentemente, a pressão arterial.

As catecolaminas estimulam a reabsorção de NaCl. As catecolaminas liberadas a partir de nervos simpáticos (norepinefrina) e da medula suprarrenal (epinefrina) estimulam a reabsorção de NaCl e água pelo túbulo proximal, ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. Embora os nervos simpáticos estejam inativos com VLEC normal, quando este declina (p. ex., após uma hemorragia), a atividade nervosa simpática aumenta e estimula drasticamente a reabsorção de NaCl e água por esses quatro segmentos do néfron.

A dopamina, uma catecolamina, é liberada a partir dos nervos dopaminérgicos nos rins e sintetizada pelas células do túbulo proximal. A ação da dopamina é oposta à da norepinefrina e da epinefrina. A secreção de dopamina é estimulada pelo aumento do VLEC e inibe diretamente a reabsorção de NaCl e água no túbulo proximal.

A adrenomedulina é um hormônio peptídico composto por 52 aminoácidos produzido por diversos órgãos, incluindo os rins. A adrenomedulina induz diurese acentuada e natriurese, e sua secreção é estimulada pela insuficiência cardíaca congestiva e pela hipertensão. O principal efeito da adrenomedulina nos rins é aumentar a TFG e o FSR, para, assim, estimular indiretamente a excreção de NaCl e água (ver discussão anterior sobre ANP e BNP).



Na clínica

A síndrome de Liddle é um distúrbio genético raro caracterizado pelo aumento na pressão arterial (i.e., hipertensão) secundário à elevação do VLEC. Esta síndrome é causada por mutações ativadoras na subunidade β ou γ do canal de ENaC. Essas mutações aumentam o número de canais de Na^+ na membrana celular apical das células principais e, em consequência, a quantidade de Na^+ reabsorvido. Na síndrome de Liddle, a taxa de reabsorção renal de Na^+ é inadequadamente alta, levando ao aumento do VLEC e à hipertensão. Existem duas formas diferentes de pseudo-hipoaldosteronismo (PHA) (i.e., os rins reabsorvem NaCl do mesmo modo como fazem quando os níveis de aldosterona estão baixos; no entanto, no PHA, os níveis de aldosterona estão elevados). A forma autossômica recessiva é causada por mutações inativantes em uma subunidade α , β ou γ de ENaC. A causa da forma autossômica dominante é uma mutação inativadora no receptor mineralocorticoide. O PHA é caracterizado por aumento na excreção de Na^+ , diminuição no VLEC, hipercalemia e hipotensão. Alguns indivíduos com VLEC expandido e pressão arterial elevada

são tratados com fármacos que inibem a enzima conversora da angiotensina (ECA) (p. ex., captopril, enalapril, lisinopril) e, desse modo, têm diminuídos o volume de líquido e a pressão arterial. A inibição da ECA bloqueia a degradação de angiotensina I em angiotensina II e, conseqüentemente, diminui os níveis plasmáticos de angiotensina II. O declínio da concentração plasmática de angiotensina I produz três efeitos. Primeiramente, há queda da reabsorção de NaCl e água pelo néfron (em especial, no túbulo proximal). Em seguida, há diminuição da secreção de aldosterona, levando à queda da reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso, no túbulo distal e no ducto coletor. Por fim, como a angiotensina é um potente vasoconstritor, uma redução em sua concentração permite que as arteríolas sistêmicas se dilatam e, assim, reduzam a pressão arterial. A ECA também degrada o hormônio vasodilatador bradicinina, por isso os inibidores da ECA aumentam a concentração de bradicinina, um hormônio vasodilatador. Os inibidores da ECA diminuem o VLEC e a pressão arterial ao promoverem a excreção renal de NaCl e água, bem como a diminuição da resistência periférica total.

A arginina vasopressina (AVP) regula a reabsorção de água. É o mais importante dentre os hormônios reguladores da reabsorção de água nos rins (Cap. 35). Este hormônio é secretado pela glândula hipófise posterior em resposta à elevação da osmolalidade plasmática (1% ou mais) ou à diminuição do VLEC (> 5-10% do normal). A AVP aumenta a permeabilidade do ducto coletor à água e a reabsorção de água pelo ducto coletor devido ao gradiente osmótico existente ao longo da parede do ducto coletor (Cap. 35). A AVP tem pouco efeito sobre a excreção urinária de NaCl.

As forças de Starling regulam a reabsorção de NaCl e água ao longo do túbulo proximal. Como descrito, Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , aminoácidos, glicose e água são transportados para dentro do espaço intercelular do túbulo proximal. As forças de Starling existentes entre este espaço e os capilares peritubulares facilitam o movimento do líquido reabsorvido para dentro dos capilares. As forças de Starling ao longo da parede dos capilares peritubulares consistem na pressão hidrostática junto ao capilar peritubular (P_{cp}) e espaço intercelular lateral (P_i), pressão oncótica no capilar peritubular (π_{cp}) e espaço intercelular lateral (π_i). Assim, a reabsorção de água resultante do transporte de Na^+ do líquido tubular para dentro do espaço intercelular lateral é modificada pelas forças de Starling. Sendo assim:

$$J = K_f [(P_i - P_{\text{cp}}) + \sigma(\pi_{\text{cp}} - \pi_i)] \quad \text{Equação 34.1}$$

Onde J é o fluxo (números positivos indicam fluxo a partir do espaço intercelular para o sangue). As forças de Starling que favorece o movimento a partir do interstício para dentro dos capilares peritubulares são π_{cp} e P_i (Fig. 34.11). As forças de Starling opostas são π_i e P_{cp} . Normalmente, a soma das forças de Starling favorece o movimento de soluto e água do espaço intersticial para dentro do capilar. Alguns solutos e líquidos que entram no espaço intercelular lateral, no entanto, vazam novamente o líquido tubular proximal. As forças de Starling não afetam o transporte junto à alça de Henle, ao túbulo distal e ao ducto coletor, pois esses segmentos são menos permeáveis à água do que o túbulo proximal.

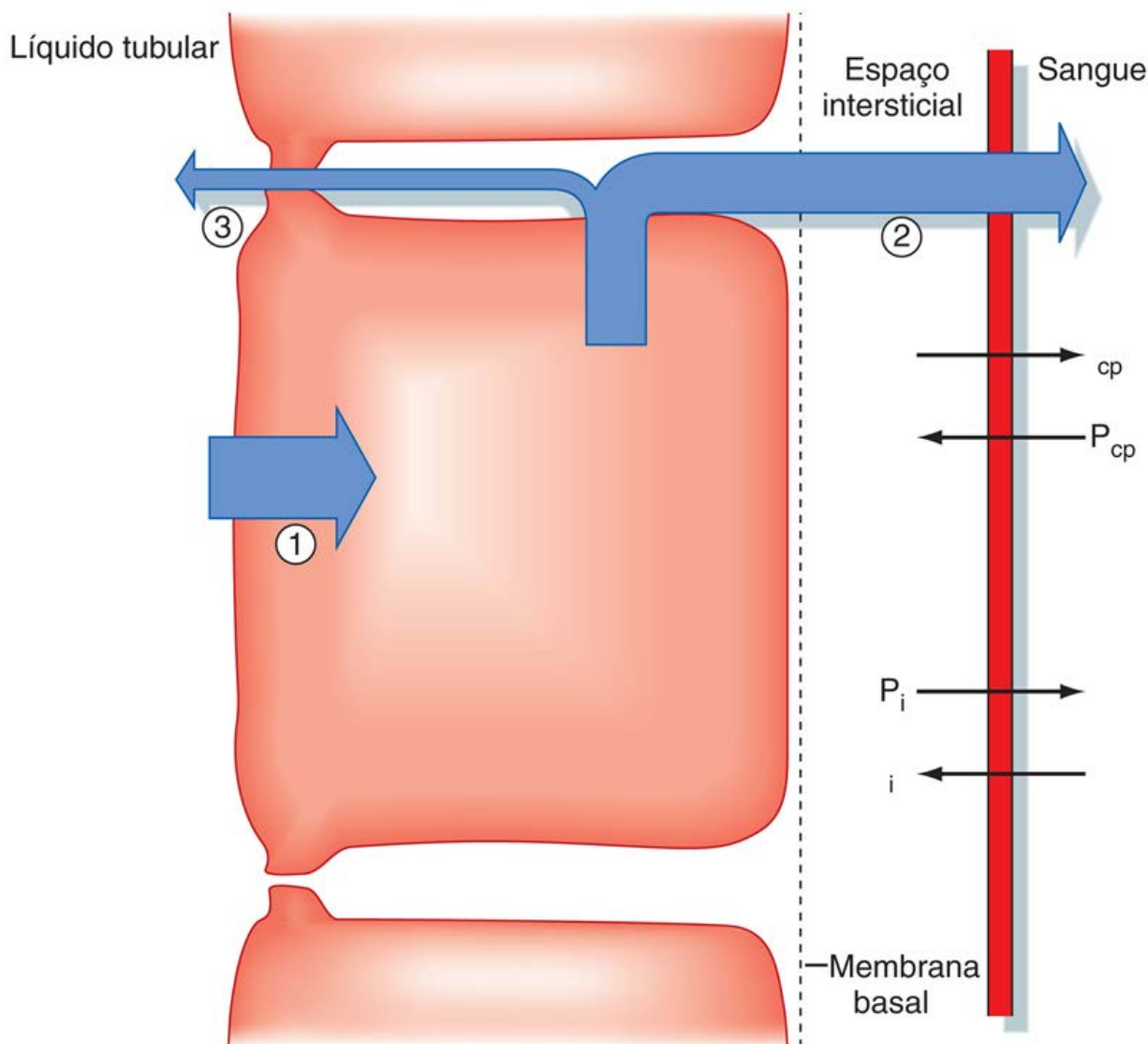


FIG. 34.11 As forças de Starling modificam a reabsorção de água e solutos no túbulo proximal. (1) Solute e água são reabsorvidos ao longo da membrana apical. Este soluto e a água então cruzam a membrana celular lateral. Uma parte dos solutos e da água reentra no líquido tubular (3), enquanto o restante entra no espaço intersticial e então flui para dentro do capilar (2). A largura das setas é diretamente proporcional à quantidade de soluto e água que se move pelas vias 1 a 3. As forças de Starling ao longo da parede do capilar determinam a quantidade de líquido que flui pela via 2 em comparação com a via 3. Os mecanismos de transporte nas membranas celulares apicais determinam a quantidade de soluto e água que entra na célula (via 1). P_i , pressão hidrostática intersticial; P_{cp} , pressão hidrostática no capilar peritubular; π_i , pressão oncótica no líquido intersticial; π_{cp} , pressão oncótica no capilar peritubular. As setas finas ao longo da parede do capilar indicam a direção do movimento da água em resposta a cada força.

Alguns fatores podem alterar as forças de Starling ao longo dos capilares peritubulares que circundam o túbulo proximal. Exemplificando, a dilatação da arteríola eferente aumenta P_{cp} , enquanto a sua constrição a diminui. Uma elevação na P_{cp} inibe a reabsorção de soluto e água ao aumentar o retrovazamento de NaCl e água pelas tight junctions, enquanto uma diminuição estimula a reabsorção, reduzindo o retrovazamento pelas tight junctions.

A pressão oncótica no capilar peritubular (π_{cp}) é parcialmente determinada pela taxa de formação de ultrafiltrado glomerular. Por exemplo, considerando-se um fluxo plasmático constante na arteríola aferente, as proteínas plasmáticas se tornam menos concentradas no plasma que entra na arteríola eferente e no capilar peritubular, conforme menos ultrafiltrado é formado (i.e., com a diminuição da TFG); portanto π_{cp} diminui. Sendo assim, π_{cp} está diretamente relacionado com a fração de filtração ($FF = TFG/\text{fluxo plasmático renal [FPR]}$). Uma queda na FF resultante de diminuição na TFG, a um FPR constante, diminui π_{cp} . Isso, por sua vez, aumenta o refluxo de NaCl e água do espaço intercelular lateral para dentro do líquido tubular e, assim, diminui a reabsorção líquida de soluto e água ao longo do túbulo proximal. Um aumento na FF produz efeito oposto.

A importância das forças de Starling na regulação da reabsorção de solutos e água pelo túbulo proximal é subestimada pelo fenômeno de equilíbrio glomerulotubular (G-T). Alterações espontâneas na TFG alteram acentuadamente a quantidade filtrada de Na^+ (Na^+ filtrado = $TFG \times [\text{Na}^+]$ no líquido filtrado). Sem os rápidos ajustes na reabsorção de Na^+ para contrapor as alterações na filtração de Na^+ , a excreção urinária de Na^+ flutuaria amplamente, perturbaria o equilíbrio de Na^+ corporal e, assim, alteraria o VLEC e a pressão arterial (Cap. 35). Devido ao fenômeno do equilíbrio G-T, entretanto, alterações espontâneas na TFG não modificam a excreção de Na^+ na urina nem o equilíbrio de Na^+ quando VLEC é normal.

Quando o equilíbrio corporal de Na^+ está normal (i.e., VLEC normal), o equilíbrio G-T se refere ao fato de a reabsorção de Na^+ e água aumentar de modo proporcional ao aumento da TFG e à quantidade filtrada de Na^+ . Assim, uma fração constante de Na^+ e água filtrados é reabsorvida a partir do túbulo proximal, apesar das variações na TFG. O resultado líquido do equilíbrio G-T é a minimização do impacto de alterações na TFG sobre a quantidade de Na^+ e água excretada na urina quando o VLEC é normal.

Dois mecanismos são responsáveis pelo equilíbrio G-T. Um está relacionado com as diferenças de pressão oncótica e hidrostática entre os capilares peritubulares e o espaço intercelular (i.e., forças de Starling). Exemplificando, um aumento na TFG (a um FPR constante) eleva a concentração de proteínas no plasma capilar glomerular a níveis acima do normal. Esse plasma rico em proteínas sai dos capilares glomerulares, flui pelas arteríolas eferentes e entra nos capilares peritubulares. A π_{cap} aumentada intensifica o movimento de solutos e líquido a partir do espaço intercelular lateral para dentro dos capilares peritubulares. Essa ação aumenta a reabsorção líquida de soluto e água pelo túbulo proximal.

O segundo mecanismo responsável pelo equilíbrio G-T é iniciado por um aumento na quantidade filtrada de glicose e aminoácidos. Como discutido, a reabsorção de Na^+ na primeira metade do túbulo proximal está acoplada à de glicose e aminoácidos. A taxa de reabsorção de Na^+ , portanto, depende parcialmente da quantidade filtrada de glicose e aminoácidos. Conforme a TFG e a quantidade filtrada de glicose e aminoácidos aumenta, a reabsorção de Na^+ e água também aumenta.

Em adição ao equilíbrio G-T, outro mecanismo minimiza as alterações na quantidade filtrada de Na^+ . Como discutido no [Capítulo 33](#), um aumento na TFG (e, portanto, na quantidade de Na^+ filtrado pelo glomérulo) ativa o mecanismo de feedback tubuloglomerular. Esta ação retorna a TFG e a filtração de Na^+ aos valores normais. Assim, as alterações espontâneas na TFG (p. ex., causadas por mudanças na postura e pressão arterial) aumentam a quantidade de Na^+ filtrada somente por alguns minutos. Os mecanismos subjacentes ao equilíbrio G-T mantêm a excreção urinária de Na^+ constante e, dessa forma, conservam a homeostasia de Na^+ (bem como o VLEC e a pressão arterial) até a TFG voltar ao normal.

Pontos-Chave

1. Os quatro segmentos principais do néfron (túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor) determinam a composição e o volume de urina pelos processos de reabsorção seletiva de solutos e água, bem como a secreção de alguns solutos.
2. A reabsorção tubular de substâncias filtradas pelo glomérulo permite que os rins retenham substâncias essenciais e regulem seus níveis no plasma via alteração do grau de sua própria reabsorção. A reabsorção de Na^+ , Cl^- , outros ânions e cátions orgânicos com a água constitui a principal função do néfron. Cerca de 25.200 mEq de Na^+ e 179 L de água são reabsorvidos a cada dia. As células tubulares proximais reabsorvem 67% do ultrafiltrado glomerular, enquanto as células da alça de Henle reabsorvem cerca de 25% do NaCl que foi filtrado e cerca de 15% da água filtrada. Os segmentos distais do néfron (túbulo distal e sistema de ducto coletor) têm uma capacidade de reabsorção mais limitada, entretanto, embora o túbulo proximal reabsorva a maior fração dos solutos filtrados e da água (i.e., 67%), os ajustes finais na composição e volume da urina, bem como a maior parte da regulação por hormônios e outros fatores, ocorrem primariamente no túbulo distal e no ducto coletor.
3. A secreção de substâncias a partir do sangue no líquido tubular é uma maneira de excretar vários subprodutos metabólicos, além de servir para eliminar cátions e ânions orgânicos exógenos (p. ex., fármacos) e toxinas do corpo. Muitos cátions e ânions orgânicos estão ligados a proteínas plasmáticas e, portanto, estão indisponíveis para ultrafiltração. Assim, a secreção é sua principal via de excreção na urina.
4. Vários hormônios (incluindo angiotensina II, aldosterona, AVP, peptídeos natriuréticos [AVP, BNP e urodilatina], uroguanilina e guanilina), nervos simpáticos, dopamina e forças de Starling regulam a reabsorção de NaCl pelos rins. A AVP é o principal hormônio regulador da reabsorção de água.

Leituras Adicionais

Artigos de Periódicos

Brown D, et al. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302:C1421–C1433.

Danforth WH, et al. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1781–1789.

Divers J, Freedman BI. Genetics in kidney disease in 2013: susceptibility genes for renal and urological disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:69–70.

Hoening MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu interieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1272–1281.

Knepper MA, et al. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 2015;372:1349–1358.

Kortenoeven ML, et al. Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309:F280–F299.

McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol.* 2015;5:45–98.

- Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1974–1986.
- Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1050–1060.
- Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:676–687.
- Pearce D, et al. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:135–146.
- Pelis RM, Wright SH. Renal transport of organic anions and cations. *Compr Physiol*. 2011;1:1795–1835.
- Pluznick JL, Caplan MJ. Chemical and physical sensors in the regulation of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1626–1635.
- Roy A, et al. Collecting duct intercalated cell function and regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:305–324.
- Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F1047–F1055.
- Weiner ID, et al. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1444–1458.
- Brown D, Nielsen S. The cell biology of vasopressin action. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Burckhardt G, Koepsell H. Organic anion and cation transporters in renal elimination of drugs. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.
- Christensen EI, et al. Renal filtration, transport, and metabolism of albumin and albuminuria. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.
- Gamba G, Schild L. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule, and collecting duct. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.
- Giebisch G, Satlin L. Regulation of potassium excretion. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.
- Moe OW, et al. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Preisig P, et al. Cellular mechanisms of renal tubular acidification. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.
- Sands JM, Layton H. The urine concentrating mechanism and urea transporters. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2012.

¹ As taxas de filtração glomerular (TFG) normais valem, em média, 115-180 L/dia nas mulheres e 130-200 L/dia nos homens, portanto o volume do ultrafiltrado representa aproximadamente 10 vezes o volume de líquido extracelular (VLEC). Para fins de simplificação, consideramos, em toda esta seção, que a TFG vale 180 L/dia.

² Ademais, a pressão oncótica de proteínas nos capilares peritubulares (π_{cp}) é elevada devido ao processo de filtração glomerular (Cap. 33). A π_{cp} elevada facilita a captação de líquido e soluto para dentro do capilar.

Controle da Osmolalidade e do Volume dos Líquidos Corporais

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Por que as alterações no equilíbrio hídrico resultam em alterações na $[Na^+]$ do líquido extracelular (LEC)?
2. Como a secreção de arginina vasopressina (AVP) é controlada pelas alterações na osmolalidade dos líquidos corporais, bem como no volume sanguíneo e na pressão arterial?
3. Quais são os eventos celulares associados à ação da AVP sobre o ducto coletor e como estes eventos levam ao aumento da permeabilidade desse segmento à água junto ao néfron?
4. Qual é o papel da alça de Henle na produção de urina diluída e de urina concentrada?
5. Qual é a composição do líquido intersticial medular e como isso participa do processo de produção da urina concentrada?
6. Quais são os papéis dos vasos retos nos processos de diluição e concentração da urina?
7. Como a capacidade renal de diluir e concentrar a urina é quantificada?
8. Por que as alterações no equilíbrio de Na^+ alteram o volume do LEC?
9. O que é volume circulante efetivo, como este volume é influenciado por alterações no equilíbrio de Na^+ e como influencia a excreção renal de Na^+ ?
10. Quais são os mecanismos usados pelo corpo para monitorar o volume circulante efetivo?
11. Quais são os principais sinais que atuam nos rins modificando a excreção renal de Na^+ ?
12. Como as alterações no volume de LEC alteram o transporte de Na^+ nos diferentes segmentos do néfron e como estas alterações no transporte regulam a excreção renal de Na^+ ?
13. Quais são os mecanismos envolvidos na formação de edema e qual é o papel dos rins nesse processo?

Os rins mantêm a osmolalidade e o volume dos líquidos corporais dentro de uma faixa estreita, regulando a excreção de água e NaCl, respectivamente. Este capítulo discute a regulação da excreção renal de água (concentração e diluição da

urina) e a excreção de NaCl. A composição e os volumes dos vários compartimentos de líquidos corporais são revisados no [Capítulo 2](#).

Controle da Osmolalidade dos Líquidos Corporais: Concentração e Diluição da Urina

Como descrito no [Capítulo 2](#), a água constitui cerca de 60% do corpo de um humano adulto saudável. A água corporal está dividida em dois compartimentos principais – líquido intracelular (LIC) e líquido extracelular (LEC) – que estão em equilíbrio osmótico devido à alta permeabilidade da maioria das membranas celulares à água, via aquaporinas (p. ex., AQP1). A ingesta de água para dentro do corpo em geral se dá por via oral. Essa água pode estar contida em bebidas, bem como pode ser a água produzida durante o metabolismo de alimentos ingeridos (p. ex., carboidratos). Em muitas situações clínicas, a infusão intravenosa é uma rota importante de entrada da água.

Os rins são responsáveis pela regulação do equilíbrio hídrico e, sob a maioria das condições, constituem as principais vias de eliminação de água do corpo ([Tabela 35.1](#)). Outras vias de perda de água do corpo incluem a evaporação a partir das células da pele e vias respiratórias. Coletivamente, a perda de água por essas vias é denominada perda insensível de água, porque o indivíduo não tem consciência de sua ocorrência. A produção de suor responde pela perda de água adicional. A perda de água por esse mecanismo pode aumentar drasticamente em um ambiente quente, com o exercício ou em presença de febre ([Tabela 35.2](#)). Por fim, a água pode ser perdida a partir do trato gastrointestinal. A perda de água fecal normalmente é pequena (≈ 100 mL/dia), mas pode aumentar bastante com a diarreia (p. ex., 20 L/dia em caso de cólera). O vômito também pode causar perdas de água gastrointestinais.

Tabela 35.1

Rotas Normais de Ganho e Perda de Água em Adultos em Temperatura Ambiente (23 °C)

Rota	mL/dia
Ingesta de Água	
Líquidos ^a	1.200
Alimentos	1.000
Metabolicamente produzida a partir dos alimentos	300
Total	2.500
Débito hídrico	
Insensível	700
Suor	100
Fezes	200
Urina	1.500
Total	2.500

^a A ingesta de líquidos varia amplamente por motivos sociais e culturais.

Tabela 35.2

Efeito da Temperatura Ambiente e do Exercício sobre a Perda e a Ingesta de Água em Adultos

	Temperatura Normal	Tempo Quente ^a	Exercício Intenso e Prolongado ^a
Perda de água			
Perda insensível			
Pele	350	350	350
Pulmões	350	250	650
Suor	100	1.400	5.000
Fezes	200	200	200
Urina ^a	1.500	1.200	500
PERDA TOTAL	2.500	3.400	6.700

^a No tempo quente e durante o exercício intenso prolongado, o equilíbrio hídrico é mantido aumentando-se a ingestão de água. A excreção diminuída de água pelos rins isoladamente é insuficiente para manter o equilíbrio hídrico.

Apesar de a perda de água por suor, defecação e evaporação a partir dos pulmões e da pele poder variar, dependendo das condições ambientais ou em condições patológicas, ela não pode, por essas vias, ser regulada. Em contrapartida, a excreção renal de água é rigorosamente regulada para manter o equilíbrio hídrico no corpo inteiro. A manutenção do equilíbrio hídrico requer que a ingestão e a perda de água pelo corpo sejam precisamente correspondentes. Se a ingestão exceder as perdas, instala-se o equilíbrio hídrico positivo. Por outro lado, quando a ingestão é menor do que as perdas, é estabelecido o equilíbrio hídrico negativo (veja o [Capítulo 2](#) para revisão do equilíbrio no estado estável).

Quando a ingestão de água é baixa ou as perdas de água aumentam, os rins conservam água produzindo um pequeno volume de urina que é hiperosmótico em relação ao plasma. Quando a ingestão de água é alta, um amplo volume de urina hipo-osmótica é produzido. Em um indivíduo normal, a osmolalidade da urina (Uosm) pode variar de cerca de 50 a 1.200 mOsm/kg de H₂O, e o volume correspondente de urina, de aproximadamente 18 L/dia a 0,5 L/dia. De modo significativo, os rins podem regular a excreção de água separadamente da excreção de soluto total ([Fig. 35.1](#)). A habilidade de regular a excreção da água à parte da excreção de solutos (p. ex., Na⁺, K⁺, ureia etc.) é necessária para a sobrevivência, porque permite que o equilíbrio hídrico seja alcançado sem perturbar as outras funções homeostáticas dos rins.

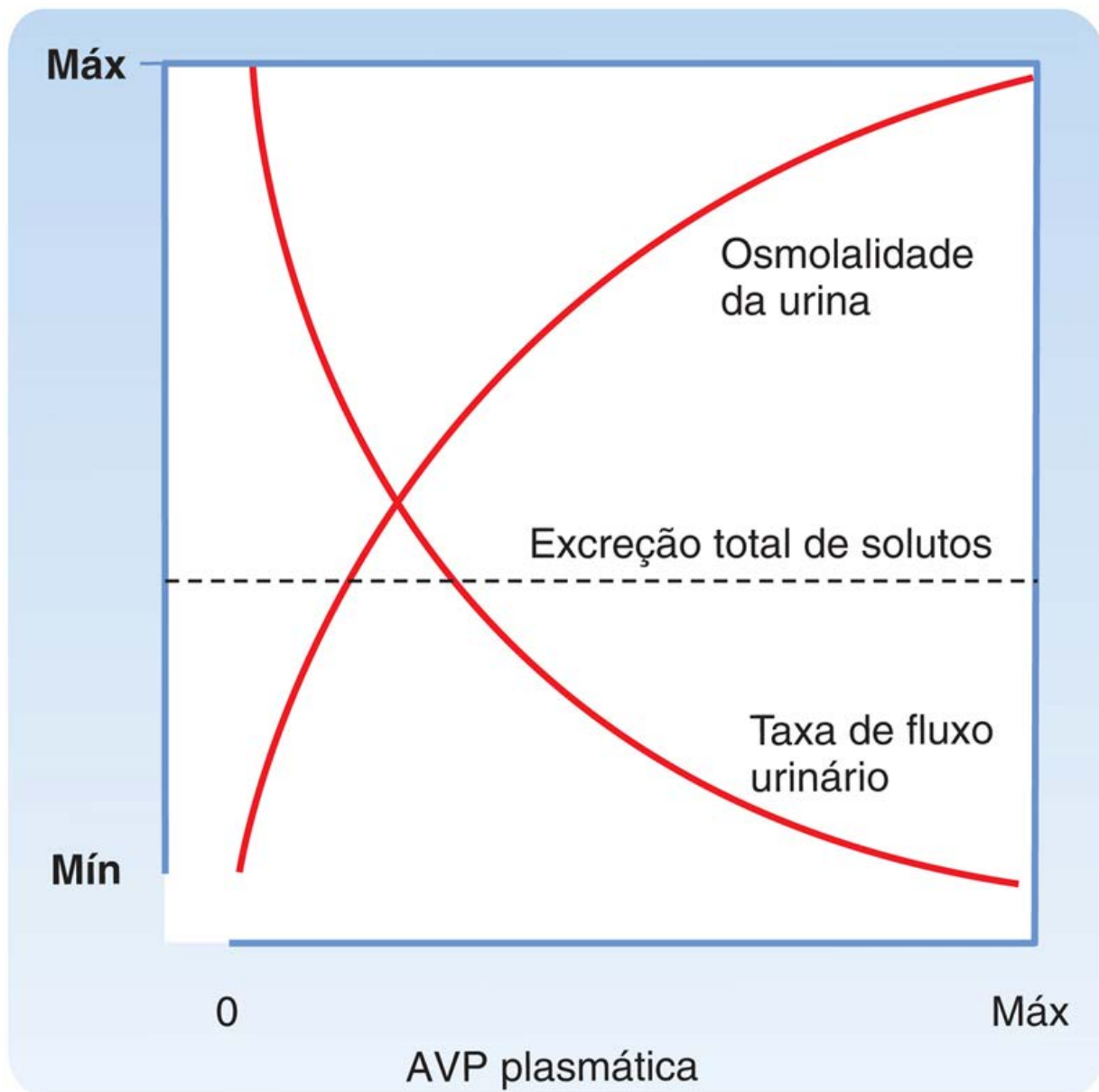
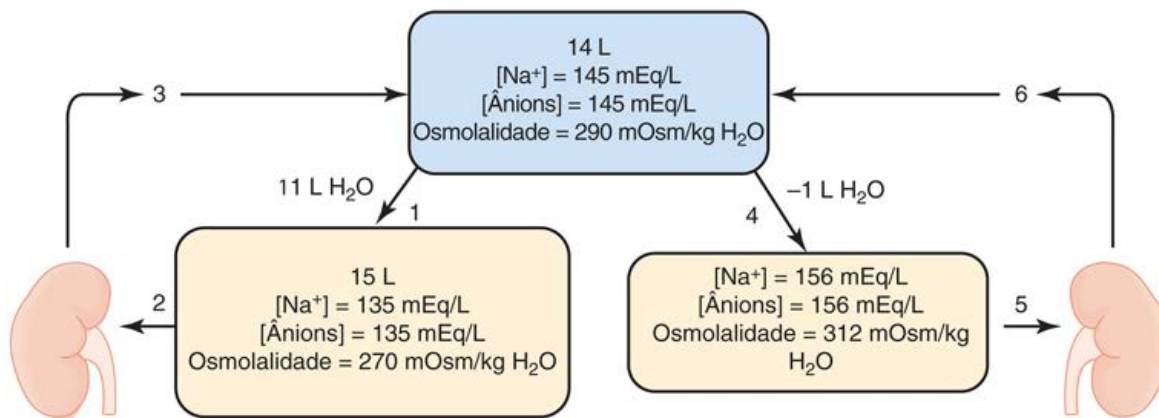


FIG. 35.1 Relações entre os níveis plasmáticos de AVP e osmolalidade da urina, taxa de fluxo urinário e excreção de solutos total. Máx, máximo; Mín, mínimo; AVP, arginina vasopressina. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.).

É importante reconhecer que os distúrbios de equilíbrio hídrico são manifestados por alterações na osmolalidade dos líquidos corporais, as quais geralmente são medidas por mudanças na osmolalidade plasmática (P_{osm}). Como o principal determinante da osmolalidade plasmática é o Na^+ (com seus ânions Cl^- e HCO_3^-), esses distúrbios também resultam em alterações na $[Na^+]$ plasmática ou sérica (Fig. 35.2). Um dos distúrbios de líquidos e eletrólitos mais comumente observados na clínica consiste em uma alteração na $[Na^+]$ sérica. Quando uma $[Na^+]$ sérica anormal é encontrada em um indivíduo, é tentador levantar a suspeita de algum problema no equilíbrio de Na^+ . O problema mais frequentemente, no entanto, está relacionado com o equilíbrio hídrico, e não com o equilíbrio de Na^+ . Como descrito adiante, mudanças no equilíbrio de Na^+ resultam em alterações no volume de LEC, e não em sua osmolalidade.



Os rins secretam 1 L de água na urina hipo-osmótica, normalizando o volume para 14 L e restaurando a $[Na^+]$ e a osmolaridade

Os rins excretam urina hiperosmótica conforme o indivíduo bebe água, normalizando o volume para 14 L e restaurando a $[Na^+]$ e a osmolaridade.

FIG. 35.2 Resposta às alterações no equilíbrio hídrico. A figura ilustra os efeitos da adição ou remoção de 1 L de água do LEC de um indivíduo de 70 kg. Equilíbrio hídrico positivo: (1) a adição de 1 L de água aumenta o VLEC e diminui sua osmolaridade. A $[Na^+]$ também é diminuída (hiponatremia). (2) A resposta renal normal consiste em excretar 1 L de água como urina hipo-osmótica. (3) Como resultado da excreção renal de água, o VLEC, a osmolaridade e a $[Na^+]$ retornam ao normal. Equilíbrio hídrico negativo: (4) a perda de 1 L de água a partir do LEC diminui seu volume e aumenta sua osmolaridade. A $[Na^+]$ também está aumentada (hipernatremia). (5) A resposta renal consiste em conservar água por meio da excreção de um pequeno volume de urina hiperosmótica. (6) Com a ingestão de água, estimulada pela sede, e a conservação de água pelos rins, o VLEC, a osmolaridade e a $[Na^+]$ são normalizados. O tamanho dos balões indica o VLEC relativo. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.).

As próximas seções discutem os mecanismos pelos quais os rins excretam urina hipo-osmótica (diluída) ou hiperosmótica (concentrada). O controle da secreção de AVP e seu importante papel na regulação da excreção de água pelos rins também serão explicados (Cap. 41).



Na clínica

No contexto da clínica, a hipo-osmolalidade (uma reação na osmolalidade plasmática) desvia água para dentro das células e esse processo resulta no inchaço celular (Cap. 2). Os sintomas associados à hipo-osmolalidade estão relacionados primariamente com o inchaço das células cerebrais. Por exemplo, uma queda rápida na Posm pode alterar a função neurológica e, assim, causar náusea, mal-estar, cefaleia, confusão, letargia, convulsões e coma. Quando Posm está aumentada (i.e., hiperosmolalidade), a água é perdida a partir das células. Os sintomas de aumento na Posm também são primariamente neurológicos e incluem letargia, enfraquecimento, convulsões, coma e até morte.

Os sintomas associados a alterações na osmolalidade dos líquidos corporais variam, dependendo da velocidade com que a osmolalidade é alterada. Alterações rápidas na osmolalidade (i.e., no decorrer de horas) não são tão bem toleradas quanto as que ocorrem de forma mais gradativa (i.e., durante dias a semanas). De fato, indivíduos que desenvolvem alterações na osmolalidade dos líquidos corporais no decorrer de um período prolongado podem ser completamente assintomáticos. Isso reflete a capacidade das células de eliminar osmoles intracelulares ao longo do tempo, como ocorre na hipo-osmolalidade, ou de produzir novos osmoles intracelulares em resposta à hiperosmolalidade e, dessa maneira, minimizar as alterações no volume celular dos neurônios (Cap. 2).

Arginina Vasopressina

A forma humana da vasopressina é a arginina vasopressina (AVP), que também é conhecida como hormônio antidiurético (ADH). A AVP, atuando por meio de receptores V_1 , causa contração da musculatura lisa vascular. Como descrito subsequentemente, vários segmentos do néfron expressam um receptor diferente de AVP (V_2) que medeia a capacidade dos rins de regular o volume e a osmolalidade da urina. Quando os níveis plasmáticos de AVP estão baixos, um amplo volume de urina é excretado (diurese) e a osmolalidade da urina é menor do que a do plasma (i.e., diluída).^a Quando os níveis plasmáticos de AVP estão altos, um pequeno volume de urina é excretado (antidiurese) e a osmolalidade da urina é maior do que a do plasma (i.e., concentrada).

A AVP é um pequeno peptídeo medindo 9 aminoácidos de comprimento (a arginina é encontrada na posição 8), sendo sintetizada nas células neuroendócrinas localizadas junto aos núcleos supraótico e paraventricular do hipotálamo.^b O hormônio sintetizado é embalado em grânulos que são transportados até o axônio da célula e armazenados nos terminais

nervosos localizados na neuro-hipófise (hipófise posterior). A anatomia do hipotálamo e da glândula hipófise é mostrada na Fig. 35.3 (Cap. 41.).

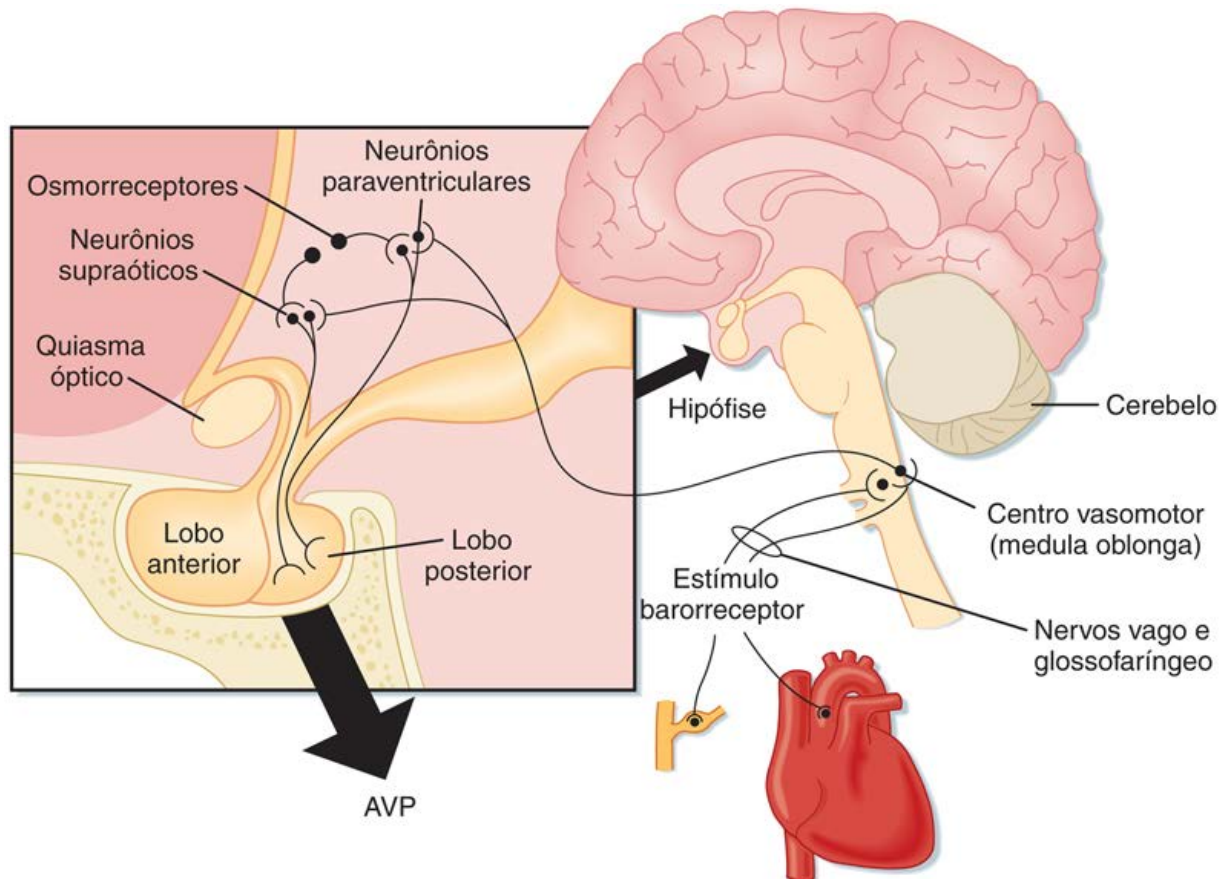


FIG. 35.3 Anatomia do hipotálamo e da glândula hipófise (corte médio-sagital) ilustrando as vias de corte para AVP. Também são mostradas as vias envolvidas na regulação da secreção de AVP. As fibras aferentes dos barorreceptores são transportadas nos nervos vago e glossofaríngeo. O quadrado em destaque ilustra uma vista expandida do hipotálamo e da glândula hipófise.

A secreção de AVP pela hipófise posterior pode ser influenciada por vários fatores. Os reguladores fisiológicos primários da secreção de AVP são (1) a osmolalidade dos líquidos corporais (osmótico) e (2) o volume e a pressão do sistema vascular (hemodinâmico ou não osmótico). Outros fatores que podem alterar a secreção de AVP incluem náusea (estimula), peptídeo natriurético atrial (inibe) e angiotensina II (estimula). Alguns fármacos, com e sem prescrição, também afetam a secreção de AVP. Por exemplo, a nicotina estimula a secreção, enquanto o etanol a inibe.

Controle Osmótico da Secreção de AVP

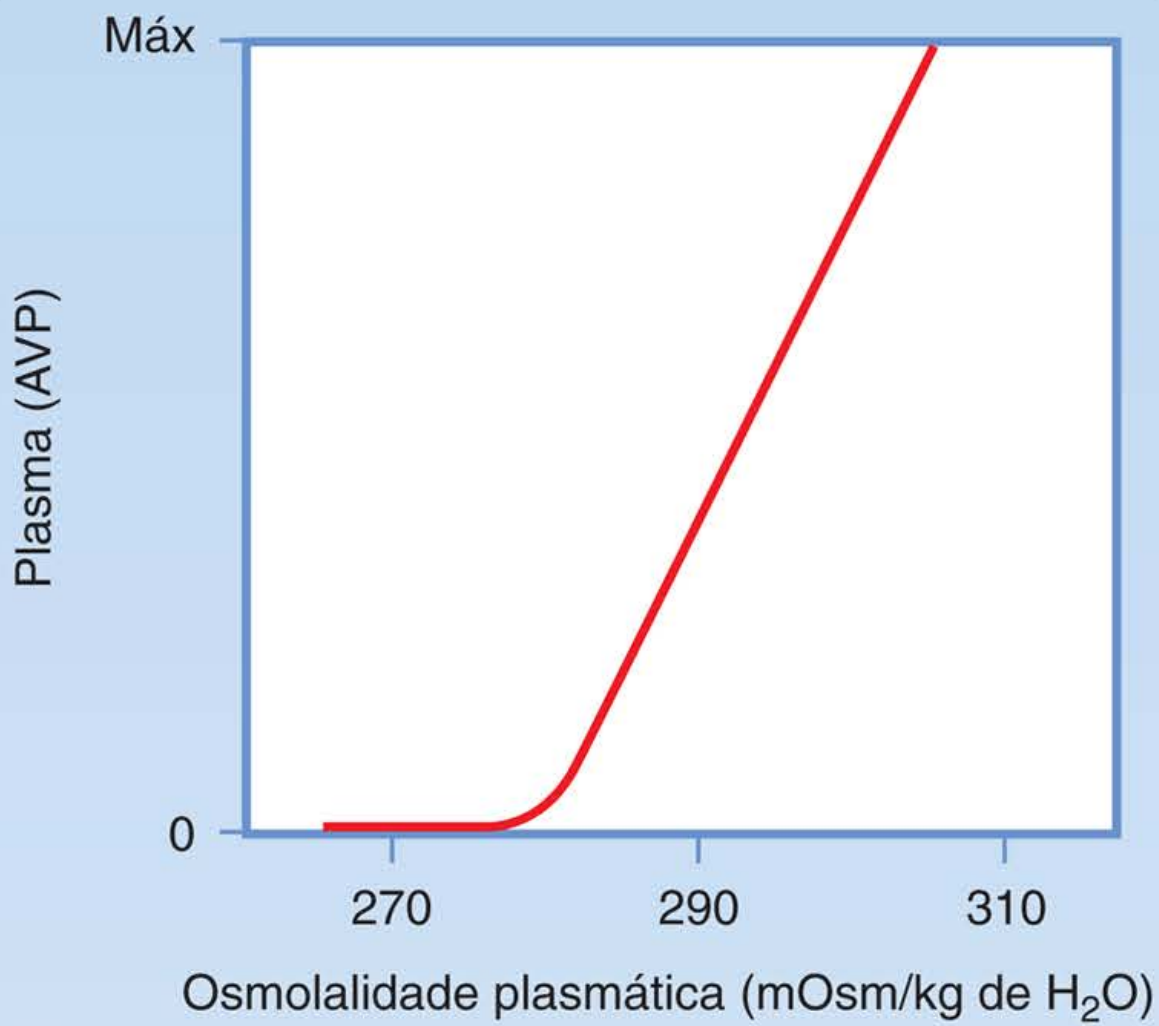
As alterações na osmolalidade dos líquidos corporais (alterações mínimas da ordem de 1% são suficientes) exercem o papel mais importante na regulação da secreção de AVP. Os receptores que monitoram as alterações na osmolalidade dos líquidos corporais (denominados osmorreceptores) são distintos das células que sintetizam e secretam AVP e estão localizados no organum vasculosum da lâmina terminal (OVLT) do hipotálamo.^c Os osmorreceptores percebem as alterações na osmolalidade dos líquidos corporais, seja pelo encolhimento ou pelo inchaço. Estudos recentes forneceram evidências de que canais de cátion vaniloides de potencial receptor transiente (TRVP) estão envolvidos na resposta das células a alterações na osmolalidade do líquido corporal. Os osmorreceptores respondem somente aos solutos presentes no plasma que são osmotes efetivos (Cap. 1). Por exemplo, a ureia é um osmol inefetivo quando a função dos osmorreceptores é considerada. Assim, a elevação da concentração de ureia no plasma isoladamente tem pouco efeito sobre a secreção de AVP.

Quando a osmolalidade efetiva do plasma aumenta, os osmorreceptores enviam sinais para as células sintetizadoras/secretoras de AVP localizadas nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, e a síntese e a secreção de AVP são estimuladas. Por outro lado, quando a osmolalidade efetiva do plasma é reduzida, a secreção é inibida. Como o AVP é rapidamente degradado no plasma, os níveis circulantes podem ser reduzidos a zero em questão de minutos após a inibição da secreção. Como resultado, o sistema AVP pode responder rápido às flutuações na osmolalidade dos líquidos corporais.

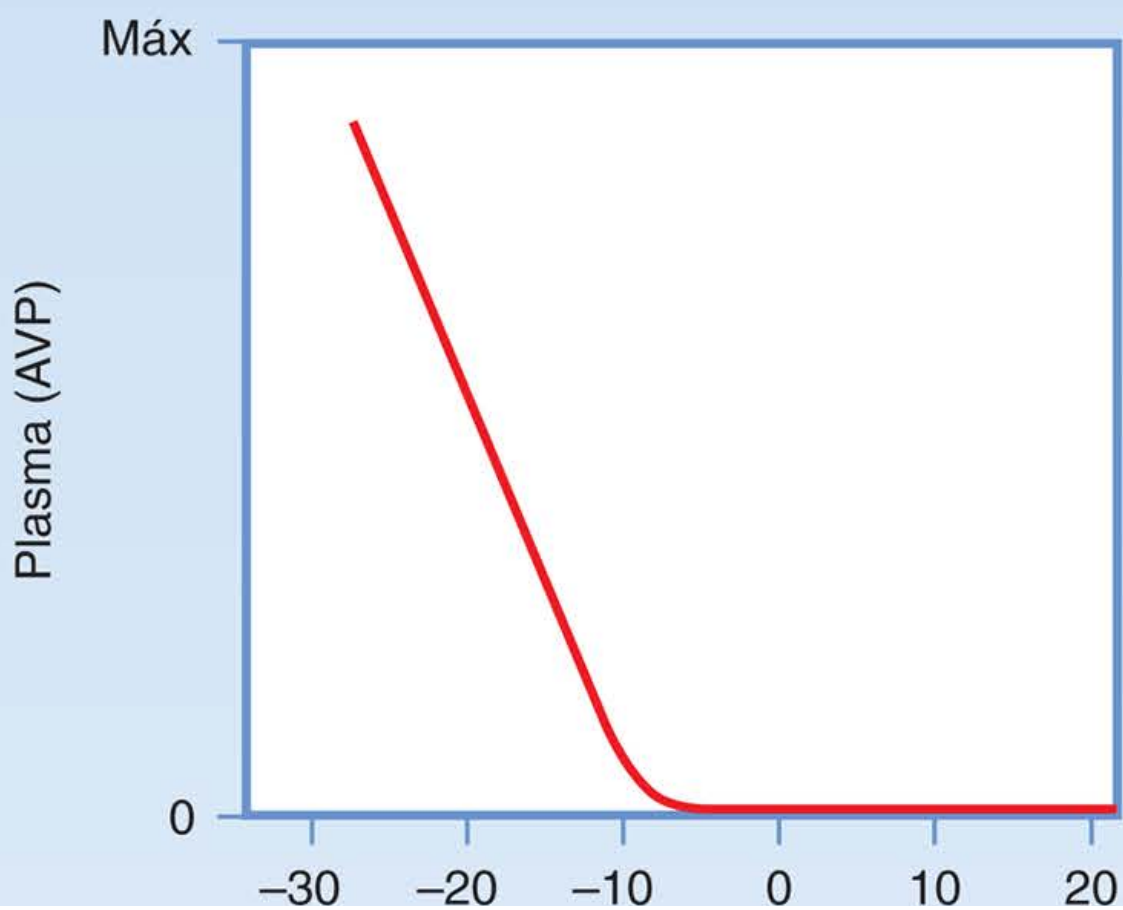


O gene codificador de AVP é encontrado no cromossomo 20. Esse gene contém cerca de 2.000 pares de bases com três éxons e dois íntrons. O gene codifica um pré-hormônio que consiste em um polipeptídeo sinalizador, a molécula de AVP, neurofisina e um glicopeptídeo (copeptina). Conforme a célula processa o pré-hormônio, o peptídeo sinalizador é clivado no interior do retículo endoplasmático rugoso. Uma vez empacotado nos grânulos neurosecretórios, o pré-hormônio é adicionalmente clivado nas moléculas de AVP, neurofisina e copeptina. Os grânulos neurosecretórios são então transportados até o axônio, para a hipófise posterior, e armazenados nas terminações nervosas até serem liberados. Quando os neurônios são estimulados a secretarem AVP, o potencial de ação abre os canais de Ca^{++} no terminal nervoso e isso eleva a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, além de causar a exocitose dos grânulos neurosecretórios. Os três peptídeos são secretados nesse processo. A neurofisina e a copeptina não têm função fisiológica identificada.

A [Figura 35.4A](#) ilustra o efeito das alterações na osmolalidade plasmática sobre os níveis circulantes de AVP. A curva da relação é bastante íngreme e responde pela sensibilidade desse sistema. O ponto de ajuste do sistema é o valor da osmolalidade plasmática em que a secreção de AVP começa a aumentar. Abaixo desse ponto de ajuste, quase não há liberação de AVP. O ponto de ajuste varia entre os indivíduos e é geneticamente determinado. Em adultos saudáveis, seu valor varia de 275 a 290 mOsm/kg de H_2O (média $\approx$ 280-285 mOsm/kg de H_2O). Diversos fatores fisiológicos também podem alterar o ponto de ajuste em determinado indivíduo. Como discutido adiante, as alterações no volume sanguíneo e na pressão arterial podem desviá-lo. Ademais, a gravidez está associada à diminuição do ponto de ajuste. O mecanismo responsável pelo desvio do ponto de ajuste que ocorre na gravidez não é completamente compreendido, embora provavelmente seja devido aos níveis hormonais (p. ex., relaxina e gonadotrofina coriônica) elevados durante a gestação.



A



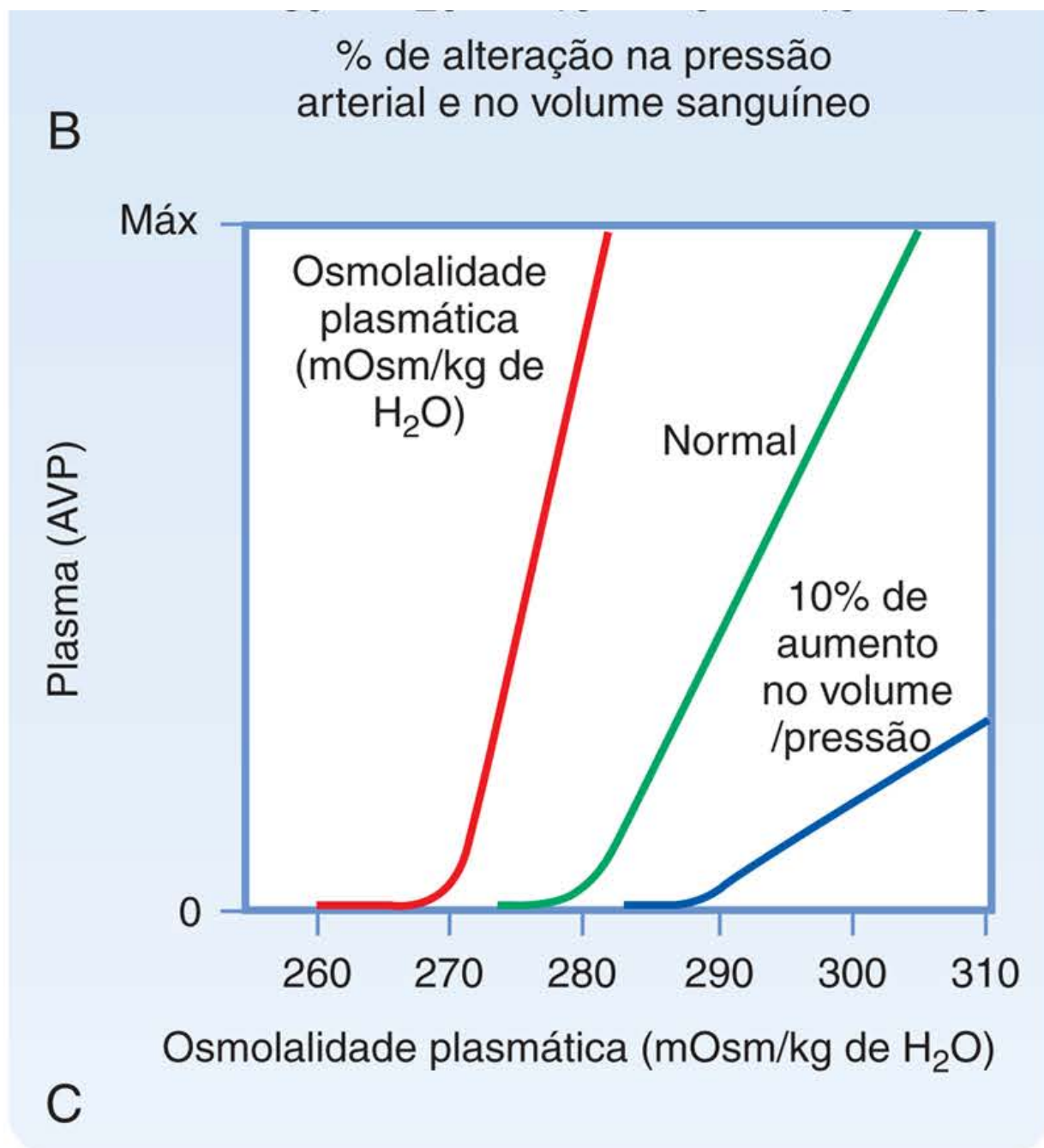


FIG. 35.4 Controle osmótico e hemodinâmico (não osmótico) da secreção de AVP. A, Efeito das alterações na osmolalidade plasmática (pressão arterial e volume sanguíneo constantes) sobre os níveis plasmáticos de AVP. B, Efeito das alterações no volume sanguíneo ou na pressão arterial (osmolalidade plasmática constante) sobre os níveis plasmáticos de AVP. C, Interações entre volume osmolar e sanguíneo e estímulo da pressão arterial sobre os níveis plasmáticos de AVP.

Controle Hemodinâmico (Não Osmótico) da Secreção de AVP

Uma diminuição no volume sanguíneo ou na pressão arterial também estimula a secreção de AVP. Os receptores responsáveis por essa resposta estão localizados em ambos os lados, de baixa pressão (átrio esquerdo e vasos pulmonares de grade calibre) e de alta pressão (arco aórtico e seio carótico), do sistema circulatório. Como os receptores de baixa pressão estão localizados no lado de alta complacência do sistema circulatório (i.e., venoso) e como a maior parte do sangue está no lado venoso do sistema circulatório, esses receptores de baixa pressão podem ser vistos como responsivos ao volume vascular geral. Os receptores de alta pressão respondem à pressão arterial. Ambos os grupos de receptores são sensíveis ao estiramento da parede da estrutura em que estão localizados (p. ex., átrio cardíaco e arco aórtico) e são denominados barorreceptores. Os sinais emitidos por esses receptores são transmitidos nas fibras aferentes dos nervos vago e glossofaríngeo para o tronco encefálico (núcleo do trato solitário da medula oblonga), que faz parte do centro regulador da frequência cardíaca e da pressão arterial (Cap. 18). Os sinais são então retransmitidos do tronco encefálico para as células secretoras de AVP dos núcleos hipotalâmicos supraóptico e paraventricular. A sensibilidade do sistema barorreceptor é menor do que a dos osmorreceptores e é necessário haver uma queda de 5-10% no volume sanguíneo ou na pressão arterial para que a secreção de AVP seja estimulada (Fig. 35.4B). Foi demonstrado que algumas substâncias alteram a secreção de AVP por meio de seus efeitos sobre a pressão arterial. Entre essas substâncias estão a bradicinina e a histamina, que

reduzem a pressão e estimulam a secreção de AVP, além da norepinefrina, que aumenta a pressão arterial e inibe a secreção de AVP.

As alterações no volume sanguíneo e na pressão arterial também afetam a resposta às alterações na osmolalidade dos líquidos corporais (Fig. 35.4C). Diante da diminuição do volume sanguíneo ou da pressão arterial, o ponto de ajuste é deslocado para valores menores de osmolalidade e a curva da relação se torna mais íngreme. Em termos de sobrevivência do indivíduo, isso significa que os rins, em face do colapso circulatório, continuarão conservando água mesmo que para tanto tenham que diminuir a osmolalidade dos líquidos corporais. Com um aumento no volume sanguíneo ou na pressão arterial, ocorre o inverso. O ponto de ajuste é desviado para valores de osmolalidade maiores e a curva diminui.

Ações da AVP sobre os Rins

A ação primária da AVP sobre os rins consiste em intensificar a absorção de água a partir do líquido tubular, aumentando a permeabilidade à água da porção final do túbulo distal e do ducto coletor. Além disso, e de modo significativo, a AVP aumenta a permeabilidade da parte medular do ducto coletor à ureia. Por fim, a AVP estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, do túbulo distal e do ducto coletor.

Na ausência de AVP, a membrana apical das células principais (Cap. 34), localizadas na parte posterior do túbulo distal e ao longo do ducto coletor, é relativamente impermeável à água. Isso reflete o fato de que, na ausência da AVP, a membrana apical dessas células contém poucos canais de água (aquaporinas), portanto, na ausência de AVP, pouca água é reabsorvida por esses segmentos do néfron. A ligação da AVP ao receptor V_2 localizado na membrana basolateral das células principais resulta na inserção de canais de água aquaporinas (AQP2) na membrana apical, permitindo a entrada de água na célula a partir do lúmen tubular. Essa água então sai da célula pela membrana basolateral, que é sempre livremente permeável à água devido à presença dos canais de água AQP3 e AQP4. Assim, na presença de AVP, a água é reabsorvida a partir do lúmen tubular.



Na clínica

A liberação inadequada de AVP a partir da hipófise posterior resulta na excreção de um amplo volume de urina diluída (poliúria). Para compensar essa perda de água, o indivíduo deve ingerir um amplo volume de água (polidipsia) para manter constante a osmolalidade dos líquidos corporais. Se um indivíduo for privado de água, os líquidos corporais se tornarão hipertônicos. Essa condição é chamada diabetes insípido central ou diabetes insípido hipofisário. O diabetes insípido central pode ser herdado, ainda que raramente. A condição ocorre com frequência após traumatismo craniano e em casos de infecção ou neoplasia cerebral. Os indivíduos afetados apresentam defeito de concentração da urina, o qual pode ser corrigido com a administração de AVP exógena. A forma hereditária (autossômica dominante) do diabetes insípido central é resultante de numerosas mutações envolvendo todas as regiões do gene AVP (i.e., AVP, copeptina e neurofisiina). A placenta humana produz uma cisteína anti-peptidase que degrada a AVP. Em algumas mulheres, os níveis dessa vasopressina resultam em diabetes insípido. A poliúria associada pode ser tratada com a administração de um análogo sintético da AVP, a desmopressina (DDAVP).

A síndrome da secreção inadequada de AVP (ADH) (SIADH) é um problema clínico comum caracterizado por níveis plasmáticos de AVP elevados, que estão acima do esperado com base na osmolalidade dos líquidos corporais, bem como no volume sanguíneo e na pressão arterial – daí o termo secreção inadequada de AVP (ADH) (essa condição é alternativamente denominada síndrome da antidiurese inapropriada [SADI]). Ademais, o ducto coletor superexpressa canais de água (ver adiante), intensificando, assim, o efeito da AVP para estimular a retenção de água pelos rins. Indivíduos com SIADH retêm água e seus líquidos corporais vão se tornando progressivamente hipo-osmóticos. Outrossim, a urina desses indivíduos é mais hiperosmótica do que seria esperado com base na osmolalidade dos líquidos corporais. A SIADH pode ser causada por infecções e neoplasias cerebrais, fármacos (p. ex., fármacos antitumorais), doenças pulmonares e carcinoma do pulmão. Muitas dessas condições estimulam a secreção de AVP, alterando a estimulação neural das células secretoras de AVP. Em contrapartida, o carcinoma de células pequenas do pulmão produz e secreta alguns peptídeos, entre os quais a AVP. Recentemente foram desenvolvidos antagonistas de receptor de AVP (p. ex., os antagonistas não peptídicos conivaptana [Vaprisol] e tolvaptana [Samsca e Jinarcl]) que podem ser usados para tratar a SIADH e outras condições em que há retenção renal de água dependente de AVP (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva e cirrose hepática).



Ao nível celular

O gene codificador do receptor V_2 está localizado no cromossomo X. Esse gene codifica uma proteína composta por 371 aminoácidos integrante da família de receptores com sete domínios transmembrana acoplados a proteínas G heterotriméricas. Como mostra a Figura 35.5, a ligação da AVP ao seu receptor localizado na membrana basolateral ativa a adenilciclase. Em seguida, a elevação do monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPc) ativa a proteína

quinase A (PKA), o que resulta na fosforilação de canais de água AQP2, bem como no aumento da transcrição do gene AQP2 via ativação de um elemento de resposta ao AMPc (CRE). As vesículas contendo AQP2 fosforilada se movem na direção da membrana apical, ao longo de microtúbulos, conduzidas pelo motor molecular chamado dineína. Perto da membrana apical, proteínas chamadas SNARES interagem com as vesículas contendo AQP2 e facilitam sua fusão com a membrana. A adição de AQP2 à membrana permite a entrada de água na célula dirigida pelo gradiente osmótico (osmolalidade no lúmen < osmolalidade na célula). A água então sai da célula pela membrana basolateral, via canais de água AQP3 e AQP 4, que estão constitutivamente presentes na membrana basolateral. Quando o receptor V_2 não está ocupado pela AVP, os canais de água AQP2 são removidos da membrana apical por endocitose mediada por clatrina, tornando, assim, a membrana apical impermeável à água. As moléculas de AQP2 endocitadas podem ser armazenadas em vesículas citoplasmáticas, prontas para serem reinseridas na membrana apical quando os níveis plasmáticos de AVP aumentarem, ou, então, para serem degradadas.

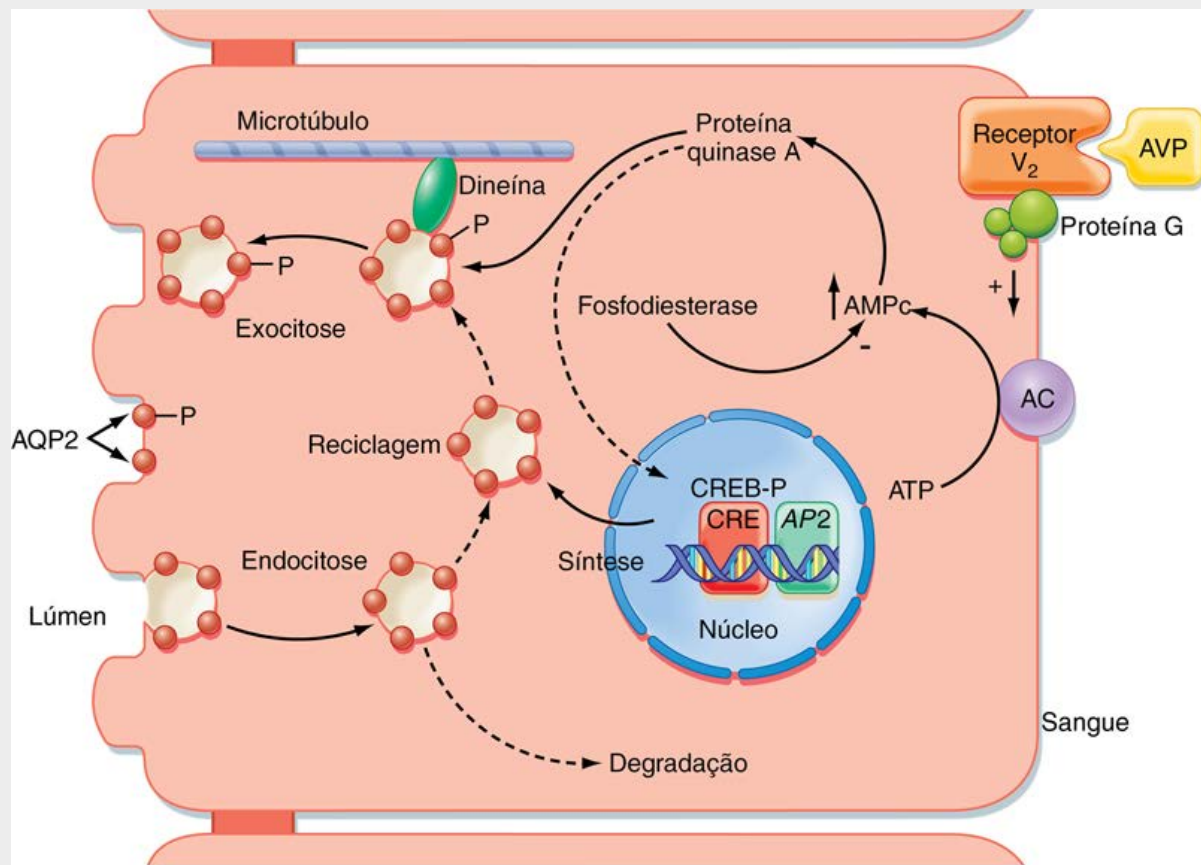


FIG. 35.5 Ação da AVP mediada pelo receptor V_2 na célula principal da parte posterior do túbulo distal e do ducto coletor. Veja detalhes no texto. AC, adenilciclase; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CREB-P, proteína ligadora do elemento de resposta de AMPc fosfatada; CRE, elemento de resposta de AMPc; P, proteínas fosforiladas; AQP2, aquaporina 2; AP2, gene da aquaporina 2. (Adaptado de Brown D, Nielsen S. The cell biology of vasopressin action. In: Brenner BM [ed]. The Kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.)

A AVP também regula a expressão em longo prazo de AQP2 (e AQP3). Quando amplos volumes de água são ingeridos durante um período prolongado (p. ex., polidipsia psicogênica), a abundância de AQP2 e AQP3 nas células principais é diminuída. Como consequência, quando a ingestão de água é restringida, esses indivíduos não conseguem concentrar maximamente a urina. Ao contrário, nos estados de ingestão ilimitada de água, a expressão das proteínas AQP2 e AQP3 nas células principais aumenta, facilitando a excreção de uma urina maximamente concentrada.

Também está claro que a expressão de AQP2 (e, às vezes, de AQP3) varia em condições patológicas associadas a perturbações na concentração e diluição da urina. A expressão de AQP2 está diminuída em algumas condições associadas ao comprometimento da habilidade de concentração da urina (p. ex., hipercalcemia, hipocalemia). Por outro lado, nas condições associadas à retenção de água (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, gravidez), a expressão de AQP2 está aumentada.

A AVP também aumenta a permeabilidade da porção terminal do ducto coletor medular interno à ureia. Isso resulta em aumento na reabsorção da ureia e na osmolalidade do líquido intersticial medular, que, como descrito adiante, é necessário para a máxima concentração da urina. As células do ducto coletor expressam dois tipos de transportadores de ureia, UT-A1 e UT-A3. UT-A1 está localizado na membrana apical, e UT-A3 encontra-se primariamente na membrana basolateral. A AVP, ativando via cascata de AMPc/PKA, aumenta a expressão de UT-A1 e UT-A3. Com o aumento da osmolalidade do líquido

intersticial da medula renal, também aumenta a permeabilidade do ducto coletor medular interno à ureia. Esse efeito é mediado pela via da fosfolipase C/proteína quinase C (PKC), a qual aumenta a expressão de UT-A1 e UT-A3.

A AVP também estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, pelo túbulo distal e pelo segmento cortical do ducto coletor. Esse aumento na reabsorção de Na⁺ está associado à crescente abundância de três transportadores de Na⁺: o simportador de 1Na⁺/1K⁺/2Cl⁻ (ramo ascendente espesso da alça de Henle), o simportador de Na⁺/Cl⁻ (túbulo distal) e o canal de Na⁺ (ENaC, na parte posterior do túbulo distal e do ducto coletor). A estimulação do transporte de NaCl no ramo ascendente espesso pode ajudar a manter o interstício medular hiperosmótico, o que é necessário para a absorção de água a partir da porção medular do ducto coletor (ver adiante).

Sede

Além de afetar a secreção de AVP, as alterações na osmolalidade plasmática e no volume sanguíneo ou na pressão arterial levam a alterações na percepção da sede. Quando a osmolalidade dos líquidos corporais está aumentada ou o volume sanguíneo/pressão arterial estão diminuídos, o indivíduo percebe a sede. Entre esses estímulos, a hipertonicidade é o mais potente. Um aumento na osmolalidade plasmática de apenas 2-3% produz um forte desejo de beber, enquanto diminuições no volume sanguíneo e na pressão arterial na faixa de 10 a 15% são necessárias para produzir a mesma resposta.

Como já discutido, existe um limiar de secreção de AVP geneticamente determinado (i.e., uma osmolalidade de líquido corporal acima da qual a secreção de AVP aumenta). Similarmente, existe um limiar geneticamente determinado de deflagração da sensação de sede. O limiar de sede, no entanto, é mais alto do que aquele para secreção de AVP. Em média, o limiar para secreção de AVP é de aproximadamente 285 mOsm/kg de H₂O, enquanto o de sede é de cerca de 295 mOsm/kg de H₂O. Por causa dessa diferença, a sede é estimulada a uma osmolalidade de líquido corporal em que a secreção de AVP já é máxima.

Os centros neurais envolvidos na regulação da ingestão de água (o centro da sede) estão localizados na mesma região do hipotálamo envolvida na regulação da secreção de AVP, entretanto não está definido se as mesmas células exercem ambas as funções. De fato, a resposta à sede, assim como a regulação da secreção de AVP, ocorre apenas em resposta aos osmole efetivos (p. ex., NaCl). Ainda menos é conhecido sobre as vias envolvidas na resposta de sede ao volume sanguíneo/pressão arterial diminuídos, porém a crença é a de que as vias são as mesmas envolvidas na regulação associada a volume e pressão da secreção de AVP. A angiotensina II, atuando sobre as células do centro da sede, também evoca a sensação de sede. Como os níveis de angiotensina II estão aumentados quando o volume sanguíneo e a pressão arterial estão diminuídos, esse efeito da angiotensina II contribui para a resposta homeostática que restaura e mantém os líquidos corporais em seu volume normal.



Na clínica

Os ductos coletores de alguns indivíduos não respondem normalmente à AVP. Esses indivíduos não conseguem concentrar maximamente a urina e, em consequência, têm poliúria e polidipsia. Essa entidade clínica é denominada diabetes insípido nefrogênico, para distingui-la do diabetes insípido central. O diabetes insípido nefrogênico pode resultar de alguns distúrbios sistêmicos e, mais raramente, é produzido por distúrbios hereditários. Muitas formas de diabetes insípido nefrogênico resultam da expressão diminuída de AQP2 no ducto coletor. A expressão diminuída de AQP2 foi comprovada em defeitos de concentração de urina associados a hipocalcemia, ingestão de lítio (35% dos indivíduos que tomam lítio para transtorno bipolar desenvolvem algum grau de diabetes insípido nefrogênico), obstrução ureteral, dieta pobre em proteínas e hipercalcemia. As formas hereditárias de diabetes insípido nefrogênico refletem mutações no gene codificador do receptor da AVP (receptor V₂) ou no gene AQP2. Cerca de 90% das formas hereditárias de diabetes insípido nefrogênico resultam de mutações no gene do receptor V₂, com os outros 10% restantes resultando de mutações no gene AQP2. Como o gene do receptor V₂ está localizado no cromossomo X, essas formas hereditárias de diabetes insípido nefrogênico são ligadas ao X. O gene codificador de AQP2 está localizado no cromossomo 12 e é herdado como defeito autossômico recessivo e também autossômico dominante. Como observado no [Capítulo 1](#), as aquaporinas existem na forma de homotetrâmeros. Essa formação de homotetrâmero explica a diferença existente entre as duas formas de diabetes insípido nefrogênico relacionado com a AQP2. Na forma recessiva, os heterozigotos produzem tanto moléculas de AQP2 normais como moléculas de AQP2 defeituosas. O monômero de AQP2 defeituoso é retido no retículo endoplasmático da célula e, portanto, os homotetrâmeros que de fato se formam somente contêm moléculas normais. Assim, é necessário haver mutações envolvendo ambos os alelos para produzirem diabetes insípido nefrogênico. Na forma autossômica dominante, os monômeros defeituosos podem formar tetrâmeros com monômeros normais e bem como com monômeros defeituosos, entretanto os tetrâmeros contendo monômeros defeituosos não conseguem transitar para a membrana apical.

Recentemente foi constatado que alguns indivíduos têm mutações ativadoras (ganho de função) no gene do receptor V₂. Com isso, o receptor é constitutivamente ativado mesmo na ausência de AVP. Esses indivíduos apresentam achados laboratoriais similares aos daqueles com SIADH, incluindo osmolalidade plasmática diminuída, hiponatremia ([Na⁺] plasmática reduzida) e urina mais concentrada do que seria esperado para uma osmolalidade de líquido corporal

diminuída. Diferente da SIADH, no entanto, em que os níveis circulantes de AVP estão altos e, portanto, são responsáveis pela retenção de água pelos rins, esses indivíduos têm níveis indetectáveis de AVP no plasma. Essa nova entidade clínica foi denominada síndrome nefrogênica da antidiurese inadequada.

A sensação de sede é satisfeita pelo ato de beber, mesmo antes de uma quantidade suficiente de água ser absorvida pelo trato gastrointestinal para corrigir a osmolalidade plasmática. É interessante notar que a água fria é mais efetiva na minimização da sensação de sede. Receptores orofaríngeos e receptores presentes no trato gastrointestinal parecem estar envolvidos nessa resposta, entretanto o alívio da sensação de sede por intermédio desses receptores tem curta duração, sendo que a sede só é completamente saciada quando a osmolalidade plasmática ou o volume sanguíneo/pressão arterial são corrigidos.

Deve ser evidente que a AVP e os sistemas da sede atuam de forma conjunta para manter o equilíbrio hídrico. Um aumento na osmolalidade plasmática evoca o ato de beber e, por meio da ação da AVP sobre os rins, a conservação de água. Ao contrário, quando a osmolalidade plasmática está diminuída, a sede é suprimida, enquanto na ausência de AVP, a excreção renal de água é aumentada. Mesmo assim, na maioria das vezes, a ingesta de líquidos é determinada por fatores culturais e situações sociais. É o que ocorre especificamente quando a sede não é estimulada. Nessa situação, a manutenção da osmolalidade normal dos líquidos corporais pode ser garantida apenas pela capacidade dos rins de excretar água. O modo como os rins fazem isso é discutido em detalhes nas próximas seções deste capítulo.

Mecanismos Renais de Diluição e Concentração da Urina

Como mencionado, a excreção de água é regulada separadamente a partir da excreção de solutos. Para tanto, os rins devem ser capazes de excretar uma urina que é hipo ou hiperosmótica em relação aos líquidos corporais. Essa capacidade de excretar uma urina de diferentes osmolalidades, por sua vez, requer que o soluto seja separado da água em algum ponto ao longo do néfron. Como discutido no [Capítulo 34](#), a reabsorção de solutos no túbulo proximal resulta em reabsorção de uma quantidade proporcional de água. Sendo assim, soluto e água não são separados nessa parte do néfron. Além disso, essa proporcionalidade entre a água no túbulo proximal e a reabsorção de soluto ocorre independentemente de os rins excretarem uma urina diluída ou concentrada. Dessa forma, o túbulo proximal reabsorve uma ampla parte da quantidade de solutos e água filtrada, mas não produz líquido tubular diluído nem concentrado. A alça de Henle, em particular o ramo ascendente espesso, é o principal sítio de separação de solutos e água, portanto a excreção tanto de urina diluída como a de urina concentrada requerem função normal da alça de Henle.

É reativamente fácil compreender a excreção de urina hipo-osmótica. O néfron deve apenas reabsorver os solutos do líquido tubular e impedir que também haja reabsorção da água. Como já observado e será descrito em maiores detalhes adiante, a reabsorção de soluto sem reabsorção concomitante de água ocorre no ramo ascendente da alça de Henle. Sob condições apropriadas (p. ex., na ausência de AVP), o túbulo distal e o ducto coletor também diluem o líquido tubular reabsorvendo soluto, e não água.



Na clínica

Com o acesso adequado à água, o mecanismo da sede pode prevenir o desenvolvimento de hiperosmolalidade. Esse mecanismo é responsável pela polidipsia vista em resposta à poliúria de ambas as formas de diabetes insípido, central e nefrogênico. A maioria dos indivíduos ingere água/bebidas mesmo na ausência da sensação de sede. Normalmente, os rins conseguem excretar esse excesso de água porque têm capacidade para excretar até 18 L de urina/dia. Entretanto, em alguns casos, o volume de água ingerido excede a capacidade renal de excretar água, em especial por breves períodos. Quando isso ocorre, os líquidos corporais se tornam hipo-osmóticos.

Um exemplo de como a ingesta de água pode exceder a capacidade dos rins de excretar água é dado pelas maratonas. Um estudo envolvendo participantes da maratona de Boston constatou que 13% dos maratonistas desenvolveram hiponatremia durante o curso da corrida.^d

Isso refletiu a prática de alguns maratonistas de ingerir água ou outras bebidas hipotônicas durante a corrida para permanecerem “bem hidratados”. Ademais, a água é produzida a partir do metabolismo do glicogênio e triglicerídeos usados como combustíveis pela musculatura exercitada. No decorrer da maratona, como os atletas ingeriram (e produziram pelo metabolismo) mais água do que seus rins foram capazes de excretar ou do que foi perdido pelo suor, houve desenvolvimento de hiponatremia. Em alguns maratonistas, a hiponatremia foi grave o bastante para deflagrar os sintomas neurológicos descritos previamente.

A quantidade máxima de água que pode ser excretada pelos rins (p. ex., 18 L/dia) depende da quantidade de soluto excretada, que, por sua vez, depende da ingesta de alimentos. Por exemplo, com uma urina maximamente diluída ($U_{\text{máx}} = 50 \text{ mOsm/kg de H}_2\text{O}$), o débito urinário máximo de 18 L/dia somente será atingido se a taxa de excreção de solutos for de 900 mmol/dia.

$$U_{\text{máx}} = \text{excreção de soluto} / \text{volume excretado}$$

$$50 \text{ mOsm} / \text{kg de H}_2\text{O} = 900 \text{ mmol} / 18 \text{ L}$$

Se a excreção de solutos for diminuída, como ocorre comumente em idosos com ingestão alimentar reduzida, o débito urinário máximo diminuirá. Por exemplo, se a excreção de soluto for de apenas 400 mmol/dia, um débito urinário máximo (com $U_{\text{máx}} = 50 \text{ mOsm/kg de H}_2\text{O}$) de apenas 8 L/dia poderá ser alcançado. Assim, indivíduos com ingestão de alimentos reduzida têm capacidade diminuída de excretar água.

^d Almond CS et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med 2005;352:1150-1556. Almond CS et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med 2005;352:1150-1556.

A excreção de urina hiperosmótica é mais complexa e, portanto, mais difícil de se compreender. Esse processo, em essência, envolve remoção de água sem soluto do líquido tubular. Como o movimento da água é passivo, dirigido por um gradiente osmótico, o rim deve gerar um compartimento hiperosmótico para dentro do qual a água é reabsorvida, sem soluto, osmoticamente a partir do líquido tubular. O compartimento hiperosmótico no rim que desempenha essa função é o interstício da medula renal. A alça de Henle é essencial para a geração do interstício medular hiperosmótico. Uma vez estabelecido, esse compartimento hiperosmótico direciona a reabsorção de água a partir do ducto coletor e, assim, concentra a urina.

A [Figura 35.6](#) resume a osmolalidade do líquido tubular em vários pontos ao longo do néfron, na ausência e na presença de AVP. Note que o líquido tubular que entra na alça de Henle a partir do túbulo proximal é iso-osmótico em relação ao plasma, e isso independe da ausência ou presença de AVP. Do mesmo modo, o líquido tubular que sai do ramo ascendente espesso é hipo-osmótico em relação ao plasma, tanto na ausência como na presença de AVP. A osmolalidade do líquido tubular ao longo do ducto coletor é hipo-osmótica em relação ao plasma na ausência de AVP e se torna progressivamente hiperosmótica (i.e., do córtex para a medula interna) na presença de AVP.

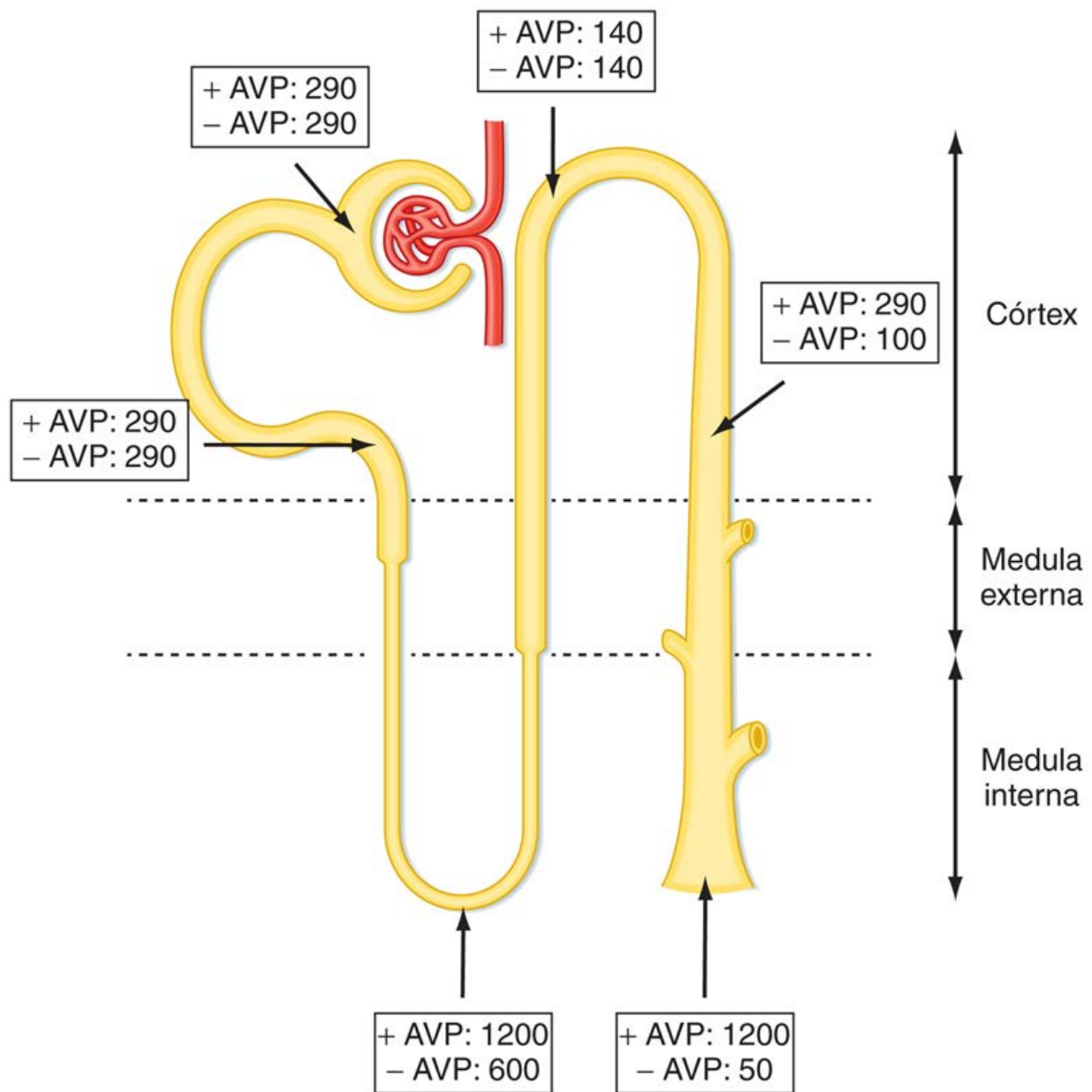


FIG. 35.6 Osmolalidade do líquido tubular ao longo do néfron em presença (+AVP) e na ausência (-AVP) de arginina vasopressina. Consulte no texto os detalhes. (Adaptado de Sands JM et al. Urine concentration and dilution. In: Brenner and Rector's The Kidney, 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.).

O estabelecimento e a manutenção do interstício medular hiperosmótico têm sido objeto de estudo há mais de 50 anos. Apesar desse estudo intenso, o modelo mais aceito de como o gradiente osmótico medular é estabelecido, sobretudo junto à medula interna, é incompleto e inconsistente com os achados experimentais mais recentes relacionados com as propriedades de transporte dos segmentos do néfron nessa região do rim. Ressaltando-se que o modelo atual precisa ser refinado, é aqui apresentado por incorporar alguns conceitos fundamentais subjacentes a esse processo.

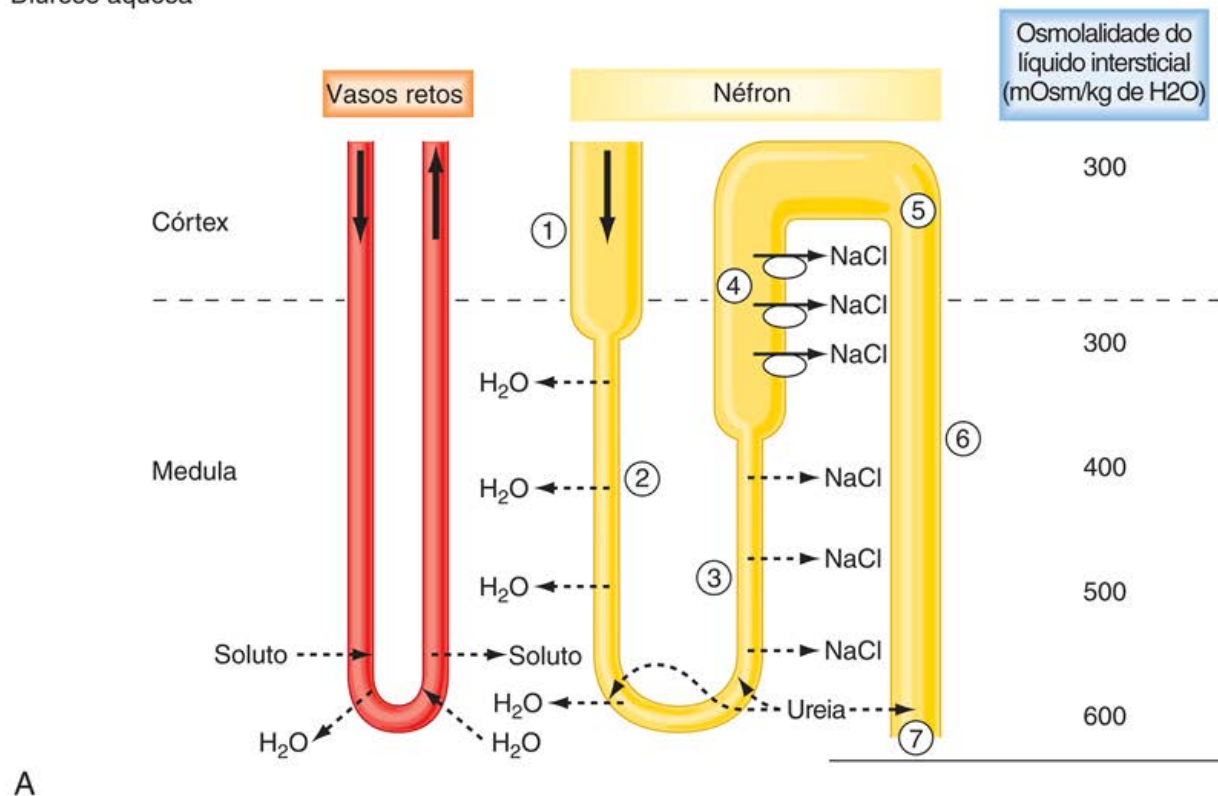
No modelo atual, o gradiente osmótico intersticial medular é estabelecido por um processo denominado multiplicação de contracorrente. Por meio desse processo, o soluto (principalmente NaCl) é reabsorvido sem água a partir do ramo ascendente da alça de Henle para dentro do interstício medular circundante, o que diminui a osmolalidade no líquido tubular e eleva a osmolalidade do interstício nesse ponto. A osmolalidade aumentada do interstício, então, faz a água ser reabsorvida a partir do ramo descendente da alça de Henle, aumentando, assim, a osmolalidade do líquido tubular nesse segmento. Portanto, em um ponto qualquer ao longo da alça de Henle, o líquido no ramo ascendente tem osmolalidade menor que a do líquido no ramo descendente adjacente. Essa diferença osmótica foi denominada efeito único. Devido ao fluxo contracorrente do líquido tubular nos ramos descendente (líquido fluindo para dentro da medula) e ascendente (fluxo de líquido para fora da medula), esse efeito único poderia ser multiplicado, resultando em um gradiente osmótico junto ao interstício medular, onde a ponta da papila tem osmolalidade de 1.200 mOsm/kg de H₂O, em comparação com os 300 mOsm/kg de H₂O na junção corticomedular.

A **Figura 35.7** representa esquematicamente os processos de excreção da urina diluída (diurese aquosa), bem como da urina concentrada (antidiurese). Três conceitos essenciais estão por trás desses processos:

1. A urina é concentrada pela reabsorção de água dependente de AVP a partir do ducto coletor.

2. A reabsorção de NaCl a partir do ramo ascendente da alça de Henle dilui o líquido tubular e, ao mesmo tempo, produz uma alta [NaCl] no interstício medular (até 600 mmol/L na ponta da papila), que então dirige a reabsorção de água a partir do ducto coletor.
3. A ureia é acumulada no interstício medular (até 600 mmol/L), o que permite que os rins excretem urina com a mesma concentração elevada de ureia. Isso possibilita que grandes quantidades de ureia sejam excretadas com relativamente pouca água.

Diurese aquosa



Antidiurese

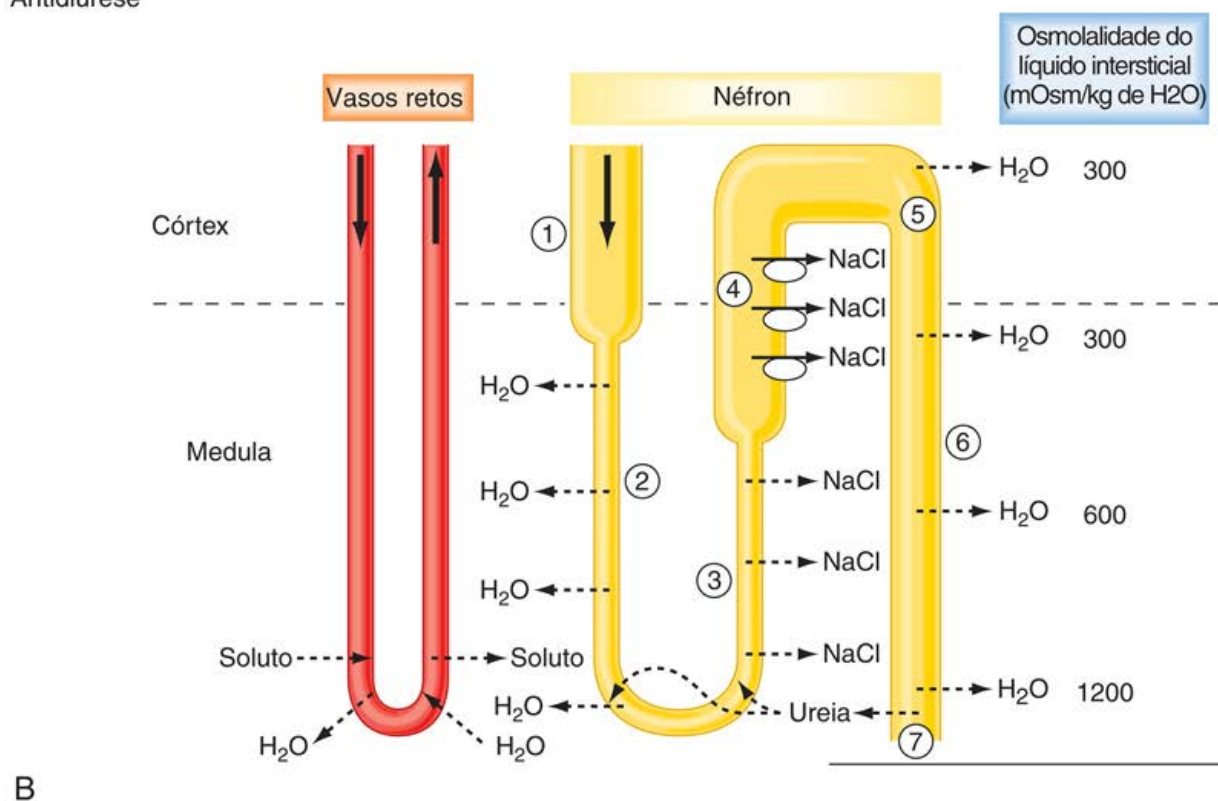


FIG. 35.7 Esquema dos segmentos do néfron envolvidos na diluição e concentração da urina. As alças de Henle dos néfrons justaglomerulares são mostradas. A, Mecanismo para excreção de urina diluída (diurese aquosa). A AVP está ausente e o ducto coletor é essencialmente impermeável à água. Note também que, durante uma diurese aquosa, a osmolalidade do interstício medular é reduzida como consequência do fluxo sanguíneo aumentado nos vasos retos e da entrada de um pouco de ureia no ducto coletor medular. B, Mecanismo para excreção de urina concentrada (antidiurese). Os níveis plasmáticos de AVP são máximos e o ducto coletor é altamente permeável à água. Nessas condições, o gradiente intersticial medular é máximo. Veja detalhes no texto.

Primeiro, é considerado o modo como os rins excretam urina diluída (diurese aquosa) quando os níveis de AVP estão baixos ou nulos. Os números a seguir se referem àqueles circulados na [Figura 35.7A](#):

1. O líquido que entra no ramo descendente fino da alça de Henle vindo do túbulo proximal é isso-osmótico em relação ao plasma, o que reflete a natureza essencialmente isso-osmótica da reabsorção de soluto e água no túbulo proximal ([Cap. 34](#)). (NOTA: a água é reabsorvida a partir dos segmentos do túbulo proximal via AQP1.)
2. A água é reabsorvida do ramo descendente fino da alça de Henle. A maior parte dessa água é reabsorvida na medula externa, limitando a quantidade de água adicionada à parte mais profunda do espaço intersticial medular interno e, assim, preservando a hiperosmolalidade dessa região da medula. (NOTA: a água é reabsorvida via AQP1.)
3. Na medula interna, a porção terminal do ramo descendente fino e todo o ramo ascendente fino são impermeáveis à água. (NOTA: a AQP1 não é expressa.) Esses mesmos segmentos do néfron expressam o canal de Cl^- CLC-K1, que medeia a reabsorção de Cl^- , com o Na^+ seguindo pela via paracelular. Essa reabsorção passiva de NaCl sem reabsorção concomitante de água inicia o processo de diluição do líquido tubular.
4. O ramo ascendente espesso da alça de Henle também é impermeável à água e reabsorve ativamente NaCl a partir do líquido tubular, diluindo-o, então, ainda mais ([Cap. 34](#)). O grau de diluição é tal, que esse segmento frequentemente é referido como segmento diluidor do rim. O líquido que sai do ramo ascendente espesso é hipo-osmótico em relação ao plasma ([Fig. 35.6](#)).
5. O túbulo distal e a porção cortical do ducto coletor reabsorvem ativamente NaCl. Na ausência de AVP, esses segmentos são impermeáveis à água (i.e., a AQP2 está ausente na membrana apical celular). Portanto, quando a AVP está ausente ou presente em baixas concentrações (i.e., osmolalidade plasmática baixa), a osmolalidade do líquido tubular nesses segmentos é reduzida ainda mais, porque o NaCl é reabsorvido sem água. Nessas condições, o líquido que sai da parte cortical do ducto coletor é hipo-osmótico em relação ao plasma ([Fig. 35.6](#)).
6. O ducto coletor medular reabsorve ativamente NaCl. Mesmo na ausência de AVP, esse segmento é discretamente permeável à água e um pouco de água é reabsorvido.
7. A osmolalidade mínima da urina chega a 50 mOsm/kg de H_2O e contém baixas concentrações de NaCl. O volume de urina excretado pode chegar a 18 L/dia, ou cerca de 10% do taxa de filtração glomerular (TFG).

A seguir, consideraremos o modo como os rins excretam urina concentrada (antidiurese) quando a osmolalidade plasmática e os níveis de AVP no plasma estão altos. Os números a seguir se referem àqueles circulados na [Fig. 35.7B](#):

1. Essas etapas são similares às etapas de produção de urina diluída. Um ponto importante na compreensão de como uma urina concentrada é produzida consiste em reconhecer que, enquanto a reabsorção de NaCl pelos ramos ascendente fino e espesso da alça de Henle dilui o líquido tubular, o NaCl reabsorvido é acumulado no interstício medular e eleva a osmolalidade desse compartimento. O acúmulo de NaCl no interstício medular é decisivo para a produção de urina hiperosmótica em relação ao plasma por fornecer a força motriz osmótica para reabsorção da água pelo ducto coletor medular. Como já observado, a AVP estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle. Considera-se que isso mantém o gradiente intersticial medular no momento em que a água é adicionada a esse compartimento a partir do ducto coletor medular, o que tenderia a dissipar o gradiente.
2. Devido à reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente da alça de Henle, o líquido que atinge o ducto coletor é hipo-osmótico em relação ao líquido intersticial circundante. Assim, é estabelecido um gradiente osmótico ao longo do ducto coletor. Na presença de AVP, que aumenta a permeabilidade à água da porção posterior do túbulo distal e do ducto coletor, promovendo a inserção de AQP2 na membrana luminal das células, a água se difunde para fora do lúmen tubular e a osmolalidade do líquido tubular aumenta. Essa difusão de água para fora do lúmen do ducto coletor inicia o processo de concentração da urina. A osmolalidade máxima do líquido no túbulo distal e na porção cortical do ducto coletor pode chegar a cerca de 290 mOsm/kg de H_2O (i.e., igual à do plasma), que é a osmolalidade do líquido intersticial e do plasma junto ao córtex do rim.
3. Como o líquido tubular desce mais profundamente para o interior da medula, a água continua sendo reabsorvida a partir do ducto coletor, aumentando a osmolalidade do líquido tubular para 1.200 mOsm/kg de H_2O na extremidade da papila.
4. A urina produzida quando os níveis de AVP estão altos tem osmolalidade de 1.200 mOsm/kg de H_2O e contém altas concentrações de ureia e outros solutos não reabsorvidos. O volume de urina, nessas condições, pode chegar a 0,5 L/dia.

Ao se compararem as duas condições descritas, deve estar claro que um volume relativamente constante de líquido tubular diluído é distribuído para as porções do néfron sensíveis à AVP (porção posterior do túbulo distal e do ducto coletor). Os níveis plasmáticos de AVP então determinam a quantidade de água reabsorvida por esses segmentos. Quando os níveis de AVP estão baixos, um volume relativamente pequeno de água é reabsorvido por esses segmentos e um grande volume de urina hipo-osmótica é excretado (até 10% da água filtrada). Quando os níveis de AVP estão altos, um amplo volume de água é reabsorvido por esses mesmos segmentos e um pequeno volume de urina hiperosmótica é excretado (< 1% da água filtrada). Durante a antidiurese, a maior parte da água é reabsorvida no túbulo distal e nas porções medulares

cortical e externa do ducto coletor. Dessa forma, um volume relativamente pequeno de líquido atinge o ducto coletor medular interno, onde então é reabsorvido. Essa distribuição de água ao longo do comprimento do ducto coletor (i.e., córtex > medula externa > medula interna) permite a manutenção de um ambiente intersticial hiperosmótico junto à medula interna por meio da minimização da quantidade de água que entra nesse compartimento.

Interstício Medular

Conforme já observado, o líquido intersticial da medula renal é extremamente importante na concentração da urina. A pressão osmótica do líquido intersticial fornece a força motriz para reabsorção de água a partir do ramo descendente fino da alça de Henle e do ducto coletor. Os solutos principais do líquido intersticial medular são NaCl e ureia, porém a concentração desses solutos não é uniforme ao longo de toda a medula (i.e., há um gradiente do córtex para a papila). Outros solutos também se acumulam no interstício medular (p. ex., NH_4^+ e K^+), porém os mais abundantes são NaCl e ureia. Para fins de simplificação, essa discussão considera que NaCl e ureia são apenas solutos.

Como ilustrado na [Figura 35.8](#), o NaCl e a ureia se acumulam na medula renal e o líquido intersticial presente na extremidade da papila da medula interna atinge uma osmolalidade máxima de 1.200 mOsm/kg de H_2O , com cerca de 600 mOsm/kg de H_2O atribuíveis ao NaCl (300 mmol/L) e 600 mOsm/kg de H_2O atribuíveis à ureia (600 mmol/L). O estabelecimento do gradiente de NaCl é essencialmente completo na transição entre as medulas externa e interna.

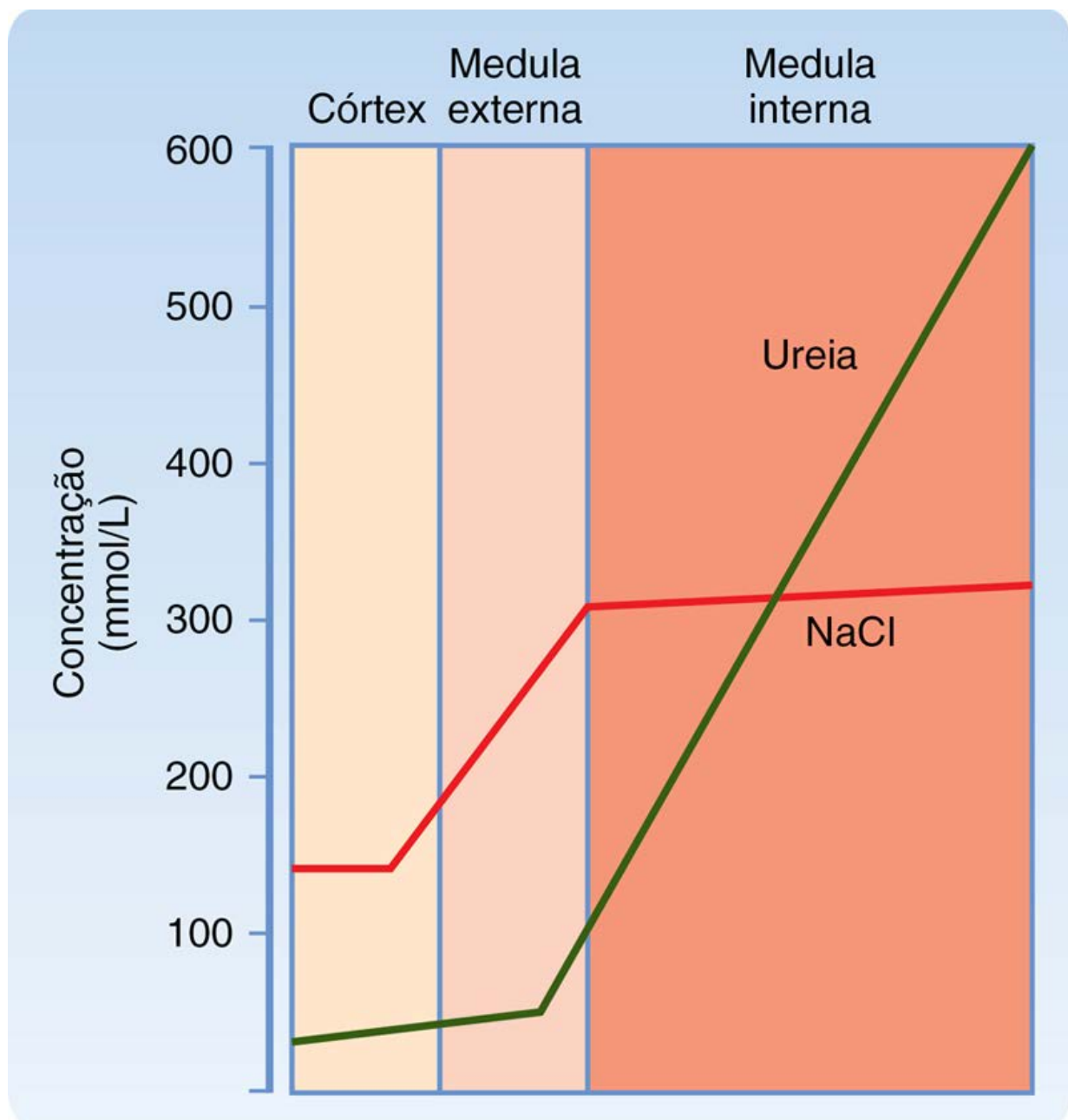


FIG. 35.8 O gradiente intersticial medular engloba primariamente NaCl e ureia. As concentrações de NaCl e ureia representadas refletem aquelas encontradas no estado antidiurético (i.e., excreção de urina hiperosmótica). Veja detalhes no texto. (Adaptado de Sands JM et al. Urine concentration and dilution. In: Brenner and Rector's The Kidney, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.).

O gradiente medular para NaCl resulta do acúmulo do NaCl reabsorvido pelos segmentos do néfron na medula durante a multiplicação de contracorrente. O segmento mais importante nesse processo é o ramo ascendente da alça de Henle. O acúmulo de ureia junto ao interstício medular é mais complexo e ocorre de forma mais efetiva quando a urina hiperosmótica é excretada (i.e., antidiurese). Quando a urina diluída é produzida, em especial por períodos prolongados, a osmolalidade do interstício medular declina (Fig. 37.7A). Essa osmolalidade diminuída é quase totalmente causada por uma diminuição na concentração de ureia, o que reflete o washout pelos vasos retos (discutido adiante) e a difusão da ureia a partir do interstício para dentro do líquido tubular junto à porção medular do ducto coletor, que é permeável à ureia mesmo na ausência de AVP (NOTA: as porções cortical e medular do ducto coletor têm baixa permeabilidade à ureia, enquanto a porção medular interna tem permeabilidade relativamente alta devido à presença de transportadores de ureia UT-A1 e UT-A3, cuja expressão é aumentada pela AVP.) Uma parte dessa ureia reabsorvida é secretada dentro dos ramos descendentes finos das alças de Henle pelo transportador de ureia UT-A2, e um pouco entra nos vasos retos pelo transportador UT-B. A ureia secretada dentro dos ramos descendentes finos das alças de Henle é então capturada no néfron até, mais uma vez, alcançar o ducto coletor medular, onde pode reentrar no interstício medular. Assim, a ureia é reciclada do interstício para o néfron e de volta para dentro do interstício. Esse processo de reciclagem da ureia facilita o acúmulo de ureia no interstício medular, onde pode atingir uma concentração na extremidade da papila da ordem de 600 mmol/L.

Como descrito, a medula hiperosmótica é essencial para a concentração do líquido tubular junto ao ducto coletor. Como a reabsorção de água a partir do ducto coletor é dirigida pelo gradiente osmótico estabelecido no interstício medular, a urina nunca pode ser mais concentrada do que o líquido intersticial na papila. Assim, qualquer condição que diminua a osmolalidade intersticial medular compromete a habilidade dos rins de concentrar maximamente a urina. A ureia junto ao interstício medular contribui para a osmolalidade total da urina, entretanto, como o ducto coletor medular interno é altamente permeável à ureia, em especial na presença de AVP, a ureia não pode conduzir a reabsorção de água ao longo desse segmento do néfron. Em vez disso, a ureia no líquido tubular e no interstício medular se equilibram e um pequeno volume de urina com alta concentração de ureia é excretado.⁶ É a concentração intersticial medular de NaCl a responsável pela reabsorção de água a partir do ducto coletor medular e, assim, pela concentração dos solutos não ureia (p. ex., sais de NH_4^+ , sais de K^+ , creatinina) na urina.

Função dos Vasos Retos

Os vasos retos, que são as redes capilares fornecedoras de sangue para a medula, são altamente permeáveis a solutos e água. Como ocorre com a alça de Henle, os vasos retos formam um arranjo paralelo de alças semelhantes a grampos de cabelo junto à medula (Cap. 33). Os vasos retos não só trazem nutrientes e oxigênio para os segmentos modulares do néfron, como também, e o mais importante, removem o excesso de água e solutos continuamente adicionados ao interstício medular por esses segmentos do néfron. A habilidade dos vasos retos de manter o gradiente intersticial medular é dependente do fluxo. Um aumento substancial no fluxo dos vasos retos dissipa o gradiente medular (i.e., washout de osmóles do interstício medular). Alternativamente, o fluxo sanguíneo diminuído reduz a distribuição de oxigênio aos segmentos do néfron junto à medula. Como o transporte de sais e outros solutos requer oxigênio e ATP, o fluxo sanguíneo medular reduzido diminui o transporte de sais e solutos pelos segmentos do néfron na medula. Como resultado, o gradiente osmótico intersticial medular não pode ser mantido.

Avaliação da Capacidade Renal de Diluição e Concentração

A avaliação da manipulação renal da água inclui medidas da osmolalidade da urina e do volume de urina excretado. A faixa de osmolalidade da urina é de 50 a 1.200 mOsm/kg de H_2O . A faixa correspondente ao volume de urina é 18 L a um mínimo de 0,5 L/dia. Essas faixas não são fixas e variam de indivíduo para indivíduo. Também podem ser afetadas por processos patológicos e, como já observado, são dependentes da quantidade de soluto que os rins devem excretar também.

A habilidade dos rins de diluir ou concentrar a urina requer separação de solutos e água (i.e., o efeito isolado do processo de multiplicação de contracorrente). Essa separação de soluto e água produz, em essência, um volume de água “livre de soluto”. Quando a urina é diluída, água livre de soluto é excretada do corpo. Quando a urina é concentrada, água livre de soluto é devolvida ao corpo (i.e., conservada).

Para os rins excretarem maximamente água livre de soluto (i.e., 18 L/dia), é necessário que as seguintes condições sejam atendidas:

1. Ausência de AVP; sem AVP, o ducto coletor não reabsorve quantidade significativa de água.
2. As estruturas tubulares que separam soluto e água (i.e., diluem o líquido tubular) devem funcionar normalmente.
Na ausência de AVP, os seguintes segmentos do néfron podem diluir o campo luminal:
 - ramo ascendente fino da alça de Henle;
 - ramo ascendente espesso da alça de Henle;
 - túbulo distal;
 - ducto coletor.
3. Devido à alta taxa de transportes, um ramo ascendente espesso é quantitativamente o segmento mais importante do néfron envolvido na separação de soluto e água.
4. Uma quantidade adequada de líquido tubular deve ser distribuída para os sítios anteriormente mencionados do rim, para que haja separação máxima de solutos e água. Os fatores que diminuem a distribuição (p. ex., TFG

diminuída ou reabsorção aumentada no túbulo proximal) prejudicam a habilidade dos rins de maximamente excretar água livre de soluto.

Requerimentos similares também se aplicam à conservação da água pelos rins. Para que eles conservem maximamente a água (6-8 L/dia), as seguintes condições devem ser atendidas:

1. Uma quantidade adequada de líquido tubular deve ser distribuída aos segmentos do néfron que separam os solutos da água. Nesse caso, o segmento mais importante é o ramo ascendente espesso da alça de Henle. A distribuição de líquido tubular para a alça de Henle depende da TFG e da reabsorção tubular proximal.
2. A reabsorção de NaCl pelos segmentos do néfron deve ser normal. Novamente, o segmento mais importante para isso é o ramo ascendente espesso da alça de Henle.
3. É necessário haver um interstício medular hiperosmótico. A osmolalidade do líquido intersticial é mantida via reabsorção de NaCl pela alça de Henle (condições 1 e 2) e pelo acúmulo efetivo de ureia. O acúmulo de ureia, por sua vez, depende de uma ingesta dietética de proteínas adequada.
4. Níveis máximos de AVP devem estar presentes e o ducto coletor deve responder normalmente à AVP.

Controle do Volume de Líquido Extracelular e Regulação da Excreção Renal de NaCl

Os principais solutos do LEC são os sais de Na^+ (Cap. 2). Entre eles, o NaCl é o mais abundante. Como o NaCl também é o principal determinante da osmolalidade do LEC, considera-se comumente que as alterações no equilíbrio de Na^+ perturbam a osmolalidade do LEC. Entretanto, sob circunstâncias normais, não é o que ocorre, porque a AVP e os sistemas da sede mantêm a osmolalidade dos líquidos corporais dentro de uma faixa bastante estreita (já discutida). Como ilustrado na [Figura 35.9](#), a adição ou remoção de NaCl do LEC altera o volume deste compartimento de líquidos corporais, em vez da $[\text{Na}^+]$ (comparar a condição inicial e condições finais). Por exemplo, a adição de NaCl ao LEC (sem água) aumenta a $[\text{Na}^+]$ e a osmolalidade desse compartimento. (A osmolalidade do LIC também aumenta por causa do equilíbrio osmótico com LEC.) Em resposta, a secreção de AVP e a sede são estimuladas, resultando na ingesta de água e na diminuição da perda renal de água. Isso restaura a osmolalidade plasmática (e o Na^+ sérico) aos valores iniciais, porém o volume de LEC aumentará. Ocorre o contrário quando há perda de NaCl pelo LEC. As alterações no volume de LEC (VLEC) podem ser monitoradas medindo-se o peso corporal, porque 1 L de LEC é igual a 1 kg de peso corporal.

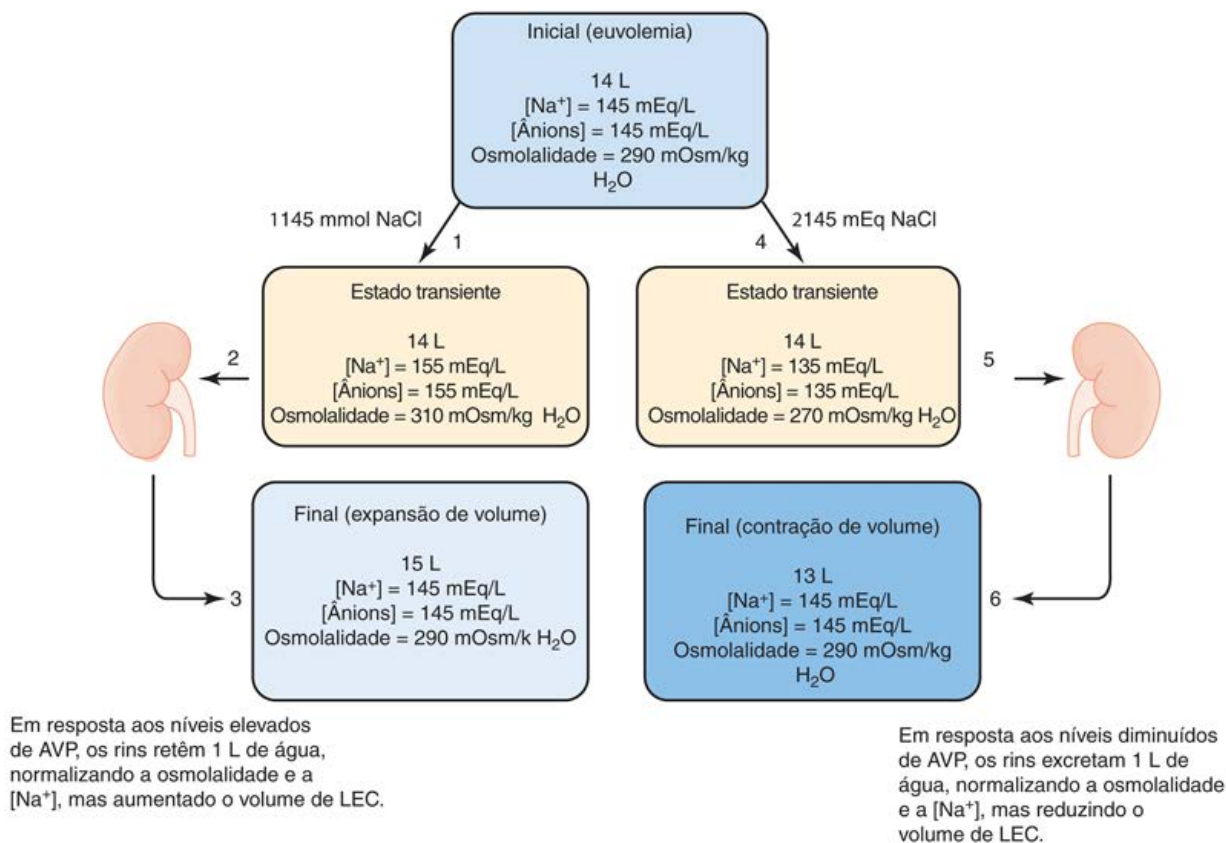


FIG. 35.9 Impacto das alterações no equilíbrio de Na⁺ sobre o VLEC. (1) A adição de NaCl (sem água) ao LEC aumenta a [Na⁺] e a osmolalidade. (2) O aumento da osmolalidade do LEC estimula a secreção de AVP da hipófise posterior, que, então, atua sobre os rins conservando a água. (3) A excreção renal de água diminuída aliada à ingestão de água restaura a normalidade da osmolalidade plasmática e da [Na⁺] plasmática, no entanto o VLEC agora está aumentado em 1 L. (4) A remoção de NaCl (sem água) a partir do LEC diminui a [Na⁺] e a osmolalidade plasmáticas. (5) A diminuição da osmolalidade do LEC inibe a secreção de AVP. Em resposta à diminuição de AVP no plasma, os rins excretam água. (6) A excreção renal aumentada normaliza a [Na⁺] e a osmolalidade plasmáticas, no entanto o VLEC está agora diminuído em 1 L. Como ilustrado, alterações no equilíbrio de Na⁺ alteram o VLEC devido à eficiência do sistema de AVP para manter a osmolalidade dos líquidos corporais. (Adaptado de Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.).

Os rins são a principal via de excreção de NaCl do corpo. Apenas cerca de 10% da perda diária de Na⁺ pelo corpo se dá por vias não renais (p. ex., transpiração e fezes). Sendo assim, os rins são essencialmente importantes na regulação do VLEC. Sob condições normais, os rins mantêm o VLEC constante (um estado denominado euvolemia) ajustando a excreção de NaCl para corresponder à quantidade ingerida na dieta. Se a ingestão exceder a excreção, o VLEC aumenta acima do normal (expansão do volume), mas a situação oposta ocorre quando a excreção excede a ingestão (contração do volume).

A dieta ideal contém cerca de 140 mEq de Na⁺/dia (8 g de NaCl) e, desse modo, a excreção diária de Na⁺ na urina também é de cerca de 140 mEq/dia. Os rins, contudo, podem variar a excreção de Na⁺ ao longo de uma ampla faixa. Taxas de excreção mínimas de 10 mEq/dia podem ser conseguidas quando os indivíduos são colocados em dieta pobre em sal. Por outro lado, os rins podem aumentar a taxa de excreção para mais de 1.000 mEq/dia ao serem desafiados pela ingestão de uma dieta rica em sal. Para que essas alterações na excreção de Na⁺ possam ocorrer, basta haver alterações moderadas no VLEC e no conteúdo de Na⁺ do corpo.

A resposta dos rins a alterações abruptas na ingestão de NaCl tipicamente demora várias horas a dias, dependendo da magnitude da alteração. Durante esse período de transição, a ingestão e a excreção de Na⁺ não são correspondentes, diferentemente do que ocorre no estado estável. Por isso o indivíduo experimenta um equilíbrio de Na⁺ positivo (ingestão > excreção) ou um equilíbrio de Na⁺ negativo (ingestão < excreção). Entretanto, ao final do período de transição, um novo estado estável é estabelecido e a ingestão novamente se iguala à excreção.

Esta seção revisa a fisiologia dos receptores que monitoram o VLEC e explica os vários sinais que atuam sobre os rins regulando a excreção de NaCl e, assim, o LVEC. Adicionalmente, as respostas das diversas partes do néfron a esses sinais são consideradas.

Conceito de Volume Circulante Efetivo

Como descrito no [Capítulo 2](#), o LEC está subdividido em dois compartimentos: plasma sanguíneo e líquido intersticial. O volume de plasma é um determinante do volume vascular e, portanto, da pressão arterial e do débito cardíaco. A manutenção do equilíbrio de Na⁺ e, portanto, do VLEC, envolve um complexo sistema de sensores e sinais efetores que atuam primariamente sobre os rins, regulando a excreção de NaCl. Como se pode analisar a partir da dependência do volume vascular, da pressão arterial e do débito cardíaco sobre o VLEC, esse complexo sistema é projetado para garantir

uma perfusão tecidual adequada. Como os sensores primários desse sistema estão localizados nos vasos de grande calibre do sistema vascular, as alterações no volume vascular, na pressão arterial e no débito cardíaco são os principais fatores reguladores da excreção de NaCl (discutida adiante). Em um indivíduo saudável, as alterações no VLEC resultam em alterações paralelas no volume vascular, na pressão arterial e no débito cardíaco. Assim, uma diminuição no VLEC ocasiona redução do volume vascular, da pressão arterial e do débito cardíaco. Por outro lado, um aumento no VLEC aumenta o volume vascular, a pressão arterial e o débito cardíaco. O grau de alteração desses parâmetros cardiovasculares depende do grau de contração ou expansão do VLEC, bem como da efetividade dos mecanismos reflexos cardiovasculares (Caps. 18 e 19). Quando um indivíduo exibe balanço de Na⁺ negativo, o VLEC está diminuído e a excreção renal de NaCl é reduzida. Ao contrário, com o equilíbrio de Na⁺ positivo, há um aumento no VLEC que resulta em elevação da excreção renal de NaCl (i. e., natriurese).

Em algumas condições patológicas (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática), entretanto, a excreção renal de NaCl não reflete o VLEC. Em ambas as situações, o volume de LEC está aumentado. No entanto, em vez de uma excreção renal de NaCl aumentada, como seria esperado, a excreção renal de NaCl está diminuída. Para explicar a manipulação renal do Na⁺ nessas situações, é necessário compreender o conceito de volume circulante efetivo (VCE). Diferente do LEC, o VCE não é um compartimento de líquido corporal distinto e mensurável. O termo volume circulante efetivo se refere à porção do LEC que está contida junto ao sistema vascular e perfunde “efetivamente” os tecidos (volume sanguíneo efetivo e volume sanguíneo arterial efetivo são outros termos comumente usados). Mais especificamente, o VCE reflete a atividade dos sensores de volume localizados no sistema vascular (discutido adiante).



Na clínica

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva frequentemente exibem um aumento do VLEC que se manifesta como volume de plasma aumentado e acúmulo de líquido intersticial nos pulmões (edema pulmonar) e tecidos periféricos (edema generalizado). Esse excesso de líquido resulta da retenção de NaCl e água pelos rins. A resposta dos rins (i.e., retenção de NaCl e água) é paradoxal, porque o VLEC está aumentado. Esse líquido, no entanto, não está no sistema vascular, e sim no compartimento de líquido intersticial. Além disso, a pressão arterial e o débito cardíaco podem estar reduzidos devido ao baixo desempenho cardíaco. Os sensores localizados no sistema vascular respondem, portanto, do mesmo modo como o fazem na contração do VLEC e causam retenção de NaCl e água pelos rins. Nessa situação, o VCE, como monitorado pelos sensores de volume, está diminuído.

Em indivíduos saudáveis, o VCE varia diretamente com o VLEC e, em particular, o volume do sistema vascular (arterial e venoso), a pressão arterial e o débito cardíaco. Entretanto, como observado, não é isso que ocorre em determinadas condições patológicas. Nas seções restantes deste capítulo, a relação entre VLEC e excreção renal de NaCl em adultos saudáveis – nos quais as alterações no VCE e no VLEC ocorrem em paralelo – é examinada.

Sistemas Sensíveis ao Volume

O VLEC (ou VCE) é monitorado por múltiplos sensores. Alguns desses sensores estão localizados no sistema vascular e monitoram sua repleção e a pressão. Esses receptores são tipicamente chamados receptores de volume vascular, ou, por serem responsivos ao estiramento induzido pela pressão das paredes da estrutura em que estão localizados (p. ex., vasos sanguíneos ou átrios e ventrículos cardíacos), também são referidos como barorreceptores.^f

Sensores de Volume no Circuito Cardiopulmonar de Baixa Pressão

Os sensores de volume (i.e., barorreceptores) estão localizados nas paredes dos átrios esquerdo e direito, ventrículo direito e vasos pulmonares de grande calibre, onde respondem à distensão dessas estruturas (Caps. 18 e 19). Como o lado de baixa pressão do sistema circulatório exibe alta complacência, esses sensores respondem principalmente à “repleção” do sistema vascular. Esses barorreceptores enviam sinais ao tronco encefálico por intermédio das fibras aferentes nos nervos glossofaríngeo e vago (IX e X nervos cranianos). A atividade desses sensores modula o fluxo de saída do nervo simpático e a secreção de AVP. Por exemplo, uma diminuição no enchimento de vasos pulmonares e átrios cardíacos aumenta a atividade nervosa simpática e estimula a secreção de AVP. Ao contrário, a distensão dessas estruturas diminui a atividade nervosa simpática. Em geral, é necessário haver alterações de 5-10% no volume sanguíneo e na pressão arterial para que uma resposta seja evocada.

Os átrios cardíacos têm um mecanismo adicional relacionado com o controle da excreção renal de NaCl. Os miócitos dos átrios sintetizam e armazenam um peptídeo hormônio, o peptídeo natriurético atrial (ANP). Este hormônio é liberado quando os átrios são distendidos e, por meio dos mecanismos destacados adiante, neste mesmo capítulo, diminui a pressão arterial e aumenta a excreção de NaCl e água pelos rins. Os ventrículos cardíacos também produzem um peptídeo natriurético, o peptídeo natriurético cerebral (BNP), assim denominado por ter sido isolado pela primeira vez a partir do cérebro. Assim como o ANP, o BNP é liberado pelos miócitos com a distensão dos ventrículos. Suas ações são similares às do ANP.

Sensores de Volume no Circuito Arterial de Pressão Elevada

Os barorreceptores também estão presentes no lado arterial do sistema circulatório, localizado na parede do arco aórtico, no seio carotídeo e nas arteríolas eferentes dos rins. O arco aórtico e os barorreceptores da carótida enviam estímulos para o tronco encefálico por intermédio de fibras aferentes nos nervos glossofaríngeo e vago (IX e X nervos cranianos). A resposta a essa estimulação altera o fluxo de saída simpático e a secreção de AVP. Dessa forma, uma diminuição na pressão arterial aumenta a atividade nervosa simpática e a secreção de AVP. Uma elevação na pressão tende a diminuir a atividade nervosa simpática (e ativar a atividade nervosa parassimpática). A sensibilidade dos barorreceptores de alta pressão é similar àquela observada no lado de baixa pressão do sistema vascular. É necessário haver alterações de 5-10% na pressão para que uma resposta seja evocada.

O aparelho justaglomerular (AJG) dos rins ([Cap. 33](#)), em particular a arteríola aferente, responde diretamente às alterações ocorridas na pressão. Se a pressão de perfusão na arteríola aferente for reduzida, haverá liberação de renina pelas células granulares. Por outro lado, a secreção de renina é suprimida quando a pressão de perfusão está aumentada. Como descrito posteriormente, ainda neste capítulo, a renina determina os níveis sanguíneos de angiotensina II e aldosterona, os quais diminuem a excreção renal de NaCl.



Na clínica

A constrição de uma artéria renal (p. ex., por uma placa aterosclerótica) diminui a pressão de perfusão no rim correspondente. Essa reduzida pressão de perfusão é percebida pela arteríola aferente do AJG e resulta em secreção de renina. Os níveis elevados de renina aumentam a produção de angiotensina II, que, por sua vez, aumenta a pressão arterial sistêmica por meio de seu efeito vasoconstritor sobre as arteríolas, ao longo de todo o sistema vascular. A pressão arterial sistêmica elevada é percebida pelo AJG do rim contralateral (i.e., o rim sem estenose da artéria renal), e a secreção de renina por este rim é suprimida. Além disso, os altos níveis de angiotensina II inibem a secreção de renina pelo rim contralateral (feedback negativo). O tratamento de pacientes com artérias renais constritas inclui reparo cirúrgico da artéria estenosada e administração de bloqueadores do receptor de angiotensina II ou de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). O IECA bloqueia a conversão da angiotensina I em angiotensina II.

Sinais do Sensor de volume

Quando os sensores de volume vascular detectam uma alteração no VLEC, enviam sinais para os rins que resultam no ajuste apropriado da excreção de NaCl e água. Do mesmo modo, quando o VLEC sofre expansão, a excreção renal de NaCl e água aumenta. Em contrapartida, quando o VLEC está compactado, a excreção renal de NaCl e água é reduzida. Os sinais envolvidos no acoplamento dos sensores de volume aos rins são neurais e hormonais. Esses sinais são resumidos no [Quadro 35.1](#), assim como seus efeitos sobre a excreção renal de NaCl e H₂O.

Quadro 35.1 Sinais Envolvidos no Controle da Excreção Renal de NaCl e Água

Nervos Simpáticos Renais (↑atividade: ↓excreção de NaCl)

- ↓TFG
- ↑secreção de renina
- ↑reabsorção de Na⁺ ao longo do néfron

Renina-angiotensina-aldosterona (↑secreção: ↓excreção de NaCl)

- ↑angiotensina II estimula a reabsorção de Na⁺ ao longo do néfron
- ↑aldosterona estimula a reabsorção de Na⁺ no túbulo distal e no ducto coletor e, em menor extensão, no ramo ascendente espesso da alça de Henle
- ↑angiotensina II estimula a secreção de AVP

Peptídeos Natriuréticos: ANP, BNP e Urodilatina (↑secreção: ↑excreção de NaCl)

- ↑TFG
- ↓secreção de renina
- ↓secreção de aldosterona (indireta, via ↓angiotensina II, e direta, sobre a glândula suprarrenal)
- ↓reabsorção de NaCl e água pelo ducto coletor
- ↓secreção de AVP e inibição da ação da AVP sobre o túbulo distal e o ducto coletor

AVP (↑secreção: ↓excreção de H₂O)

- ↑reabsorção de H₂O pelo túbulo distal e ducto coletor

Nervos Simpáticos Renais

Como descrito no [Capítulo 33](#), as fibras nervosas simpáticas inervam as arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo, bem como as células do néfron. Com a contração do VLEC, a ativação dos barorreceptores vasculares de baixa e alta pressão resulta na estimulação da atividade nervosa simpática, incluindo as fibras que inervam os rins. Essa estimulação produz os seguintes efeitos:

1. As arteríolas aferentes e eferentes sofrem constrição (mediada por receptores α -adrenérgicos). Essa vasoconstrição (o efeito é maior na arteríola aferente) diminui a pressão hidrostática junto ao lúmen capilar glomerular, o que resulta em diminuição na TFG. Com esta diminuição na TFG, a quantidade de Na^+ filtrado é reduzida.
2. A secreção de renina é estimulada pelas células das arteríolas aferentes (mediada por receptores β -adrenérgicos). Como descrito adiante, a renina finalmente aumenta os níveis circulantes de angiotensina II e aldosterona, as quais estimulam a reabsorção de Na^+ pelo néfron.
3. A reabsorção de NaCl ao longo do néfron é estimulada diretamente (mediada por receptores α -adrenérgicos presentes nas células do néfron). Devido à grande quantidade de Na^+ reabsorvido pelo túbulo proximal, o efeito da aumentada atividade nervosa simpática é quantitativamente mais importante para esse segmento.

Como resultado dessas ações, a atividade nervosa simpática renal aumentada diminui a excreção de NaCl – uma resposta adaptativa que atua restaurando o VLEC normal. Com a expansão do VLEC, a atividade nervosa simpática renal é diminuída, o que, em geral, reverte os efeitos descritos.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

As células nas arteríolas aferentes (células justaglomerulares, também conhecidas como células granulares) são sítios de síntese, armazenamento e liberação da enzima proteolítica renina. Existem três fatores importantes para a estimulação da secreção de renina:

1. Pressão de perfusão. A arteríola aferente se comporta como um barorreceptor de alta pressão. Quando a pressão de perfusão para os rins é diminuída, a secreção de renina é estimulada. Ao contrário, um aumento na pressão de perfusão inibe a liberação de renina.
2. Atividade nervosa simpática. A ativação das fibras nervosas simpáticas que inervam as arteríolas aferentes aumenta a secreção de renina (mediada por receptores β -adrenérgicos). A secreção de renina diminui com a redução da atividade nervosa simpática.
3. Distribuição de NaCl para a mácula densa. A distribuição de NaCl para a mácula densa regula a TFG por meio de um processo denominado feedback tubuloglomerular ([Cap. 33](#)). Ademais, a mácula densa atua na secreção da renina. Quando a distribuição de NaCl para a mácula densa diminui, a secreção de renina aumenta. Inversamente, um aumento na distribuição de NaCl inibe a secreção de renina. É provável que a secreção de renina mediada pela mácula densa ajude a manter a pressão arterial sistêmica sob condições de volume vascular reduzido. Por exemplo, quando o volume vascular é diminuído, a perfusão dos tecidos corporais (incluindo os rins) se reduz. Isso, por sua vez, diminui a TFG e a quantidade de NaCl filtrado. A distribuição diminuída de NaCl para a mácula densa estimula a secreção de renina, a qual atua via angiotensina II (um potente vasoconstritor), aumentando a pressão arterial e, assim, mantendo a perfusão tecidual.



Ao nível celular

Embora muitos tecidos expressem renina (p. ex., cérebro, coração, glândula suprarrenal), as células justaglomerulares (JGs) são a fonte primária de renina circulante, estando localizadas nas arteríolas aferentes dos rins. A secreção de renina é estimulada por uma diminuição na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, uma resposta oposta à da maioria das células secretórias, em que a secreção é estimulada por um aumento na $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular. A secreção de renina também é estimulada por um aumento dos níveis intracelulares de AMPc. Ao contrário, qualquer coisa que aumente a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular inibirá a secreção de renina. A secreção de renina também é inibida por elevações na concentração intracelular de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

O estiramento da arteríola aferente, a angiotensina II e a endotelina aumentam a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e, assim, inibem a secreção de renina pelas células JGs. O efeito estimulatório da atividade nervosa simpática sobre a secreção de renina é mediado pela norepinefrina, que aumenta o AMPc intracelular (via receptores β -adrenérgicos). A prostaglandina E_2 também aumenta os níveis de AMPc na célula JG e, portanto, estimula a secreção de renina. Os peptídeos natriuréticos e o óxido nítrico (NO) inibem a secreção de renina ao aumentarem o cGMP intracelular.

O controle da secreção de renina pela mácula densa é complexo e parece envolver vários fatores parácrinos, incluindo ATP, adenosina e prostaglandina E_2 ([Cap. 33](#)).

A [Fig. 35.10](#) resume os componentes essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A renina não tem, por si só, função fisiológica, atuando apenas como enzima proteolítica. Seu substrato é uma proteína circulante produzida

pelo fígado, o angiotensinogênio, o qual é clivado pela renina para render um peptídeo de 10 aminoácidos, a angiotensina I. A angiotensina I não tem função fisiológica conhecida e é clivada em um peptídeo de 8 aminoácidos, a angiotensina II, por uma enzima conversora da angiotensina (ECA) encontrada na superfície das células endoteliais vasculares. As células endoteliais pulmonares e renais são sítios importantes para a conversão de angiotensina I em angiotensina II. A ECA também degrada bradicinina, um potente vasodilatador. A angiotensina II exerce várias funções fisiológicas importantes:

1. estimulação da secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal;
2. vasoconstrição arteriolar, que aumenta a pressão arterial;
3. estimulação da secreção de AVP e da sede;
4. intensificação da reabsorção de NaCl pelo túbulo proximal, ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor (entre estes segmentos, o efeito sobre o túbulo proximal é quantitativamente o maior).

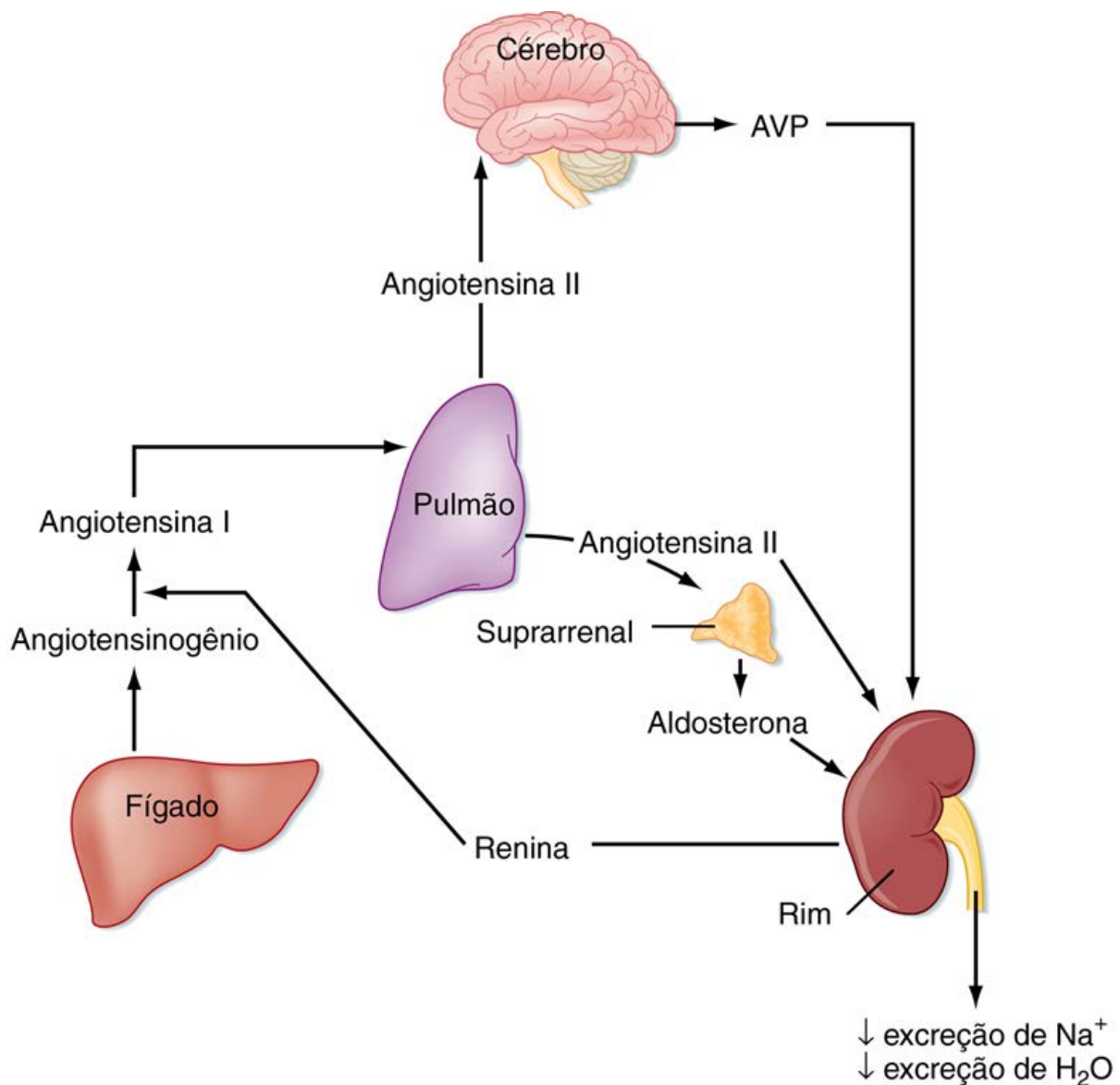


FIG. 35.10 Representação esquemática dos componentes essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A ativação desse sistema resulta em diminuição da excreção de Na^+ e água pelos rins. NOTA: a angiotensina I é convertida em angiotensina II por uma enzima conversora da angiotensina que está presente nas células endoteliais vasculares. Como mostrado, as células endoteliais junto aos pulmões exercem papel significativo no processo de conversão. Veja detalhes no texto.

A angiotensina II é um importante secretagogo para a aldosterona. Um aumento na concentração plasmática de K^+ é outro estímulo relevante para a secreção de aldosterona (Cap. 36). A aldosterona é um hormônio esteroide produzido pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal e atua de várias formas sobre os rins (Caps. 34, 36 e 37). Com relação à regulação do VLEC, a aldosterona diminui a excreção de NaCl ao estimular sua reabsorção por vários segmentos do néfron. Mais notavelmente, estimula a reabsorção de NaCl junto ao néfron distal sensível à aldosterona (NDAS), que consiste nas partes posteriores do túbulo distal e do ducto coletor. Em menor extensão, estimula também a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle e pela parte anterior do túbulo distal.

A sensibilidade à aldosterona é conferida pela presença de receptores de mineralocorticoide, bem como da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 2 (11 β -HSD2). Como o receptor de mineralocorticoide também se liga aos glicocorticoides, a 11 β -HSD2 é requerida para a especificidade da aldosterona, porque metaboliza glicocorticoides, impedindo-os de se ligarem ao receptor de mineralocorticoide. O NDAS expressa tanto o receptor de mineralocorticoide como a 11 β -HSD2.

A aldosterona exerce muitas ações celulares em células responsivas (Cap. 34). No NDAS, aumenta a abundância e a atividade de ENaC na membrana apical das células principais, além de aumentar a entrada de Na⁺ nas células pela membrana apical. A extrusão de Na⁺ das células pela membrana basolateral se dá pela ATPase de Na⁺/K⁺, cuja abundância também é aumentada pela aldosterona. Assim, a aldosterona aumenta a reabsorção de NaCl a partir do líquido tubular pelos segmentos do néfron distal, enquanto níveis reduzidos de aldosterona diminuem a quantidade de NaCl reabsorvida por esses segmentos. Embora o principal sítio de ação da aldosterona seja o NDAS, a aldosterona também aumenta a abundância do simportador de Na⁺/Cl⁻ junto ao túbulo distal e do simportador de Na⁺/K⁺/2Cl⁻ no ramo ascendente espesso da alça de Henle.

Como resumido no Quadro 35.1, a ativação do SRAA, como ocorre com a depleção do VLEC, diminui a excreção de NaCl pelos rins. O SRAA é suprimido com a expansão do VLEC e, dessa forma, a excreção renal de NaCl é aumentada.



Na clínica

As doenças do córtex suprarrenal podem alterar os níveis de aldosterona e, assim, comprometer a capacidade dos rins de manter o equilíbrio de Na⁺ e a euvolemia. Com a secreção diminuída de aldosterona (hipoaldosteronismo), a reabsorção de NaCl, sobretudo pelo NDAS, é reduzida e há perda de NaCl na urina. Como a perda urinária de NaCl pode exceder a quantidade de NaCl ingerida na dieta, instala-se um equilíbrio de Na⁺ negativo e o VLEC diminui. Em resposta à contração do VLEC, o tônus simpático aumenta e os níveis de renina, angiotensina II e AVP aumentam. Com o aumento da secreção de aldosterona (hiperaldoesteronismo), os efeitos são opostos: a reabsorção de NaCl pelos NDAS aumenta e a excreção de NaCl diminui. Em consequência, o VLEC aumenta, o tônus simpático diminui e os níveis de renina, angiotensina II e AVP diminuem-se. Como descrito posteriormente, os níveis de AVP e BNP também estão elevados nesse contexto.

Peptídeos Natriuréticos

O corpo produz algumas substâncias que atuam sobre os rins aumentando a excreção de NaCl (Cap. 34). Entre essas substâncias, os peptídeos natriuréticos produzidos pelo coração e pelos rins são os mais bem conhecidos e serão o foco da discussão a seguir.

O coração produz dois peptídeos natriuréticos. Os monócitos atriais produzem e armazenam o peptídeo hormônio ANP, enquanto os monócitos ventriculares produzem e estocam BNP. Ambos os peptídeos são secretados quando o coração se dilata (i.e., durante a expansão do volume, com a insuficiência cardíaca) e atuam relaxando a musculatura lisa vascular, além de promoverem excreção de NaCl e água pelos rins. Os rins também podem produzir um peptídeo natriurético relacionado chamado urodilatina. Suas ações são limitadas à promoção de excreção de NaCl pelos rins. Em geral, as ações desses peptídeos natriuréticos, relacionadas com a excreção de NaCl e água, antagonizam as ações do SRAA. Essas ações incluem:

1. Vasodilatação das arteríolas aferentes e a vasoconstrição das arteríolas eferentes do glomérulo, o que aumenta a TFG e a quantidade de NaCl filtrado.
2. Inibição da secreção de renina pelas arteríolas aferentes.
3. Inibição da secreção de aldosterona pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal, o que ocorre mediante dois mecanismos: (a) inibição da secreção de renina pelas células justaglomerulares, diminuindo, assim, a secreção de aldosterona induzida por angiotensina II; e (b) inibição direta da secreção de aldosterona pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal.
4. Inibição da reabsorção de NaCl pelo ducto coletor, que também é causada em parte pelos níveis reduzidos de aldosterona. Os peptídeos natriuréticos, no entanto, aumentam o cGMP, que, por sua vez, inibe os canais de cátion na membrana apical das células do ducto coletor medular e, assim, diminui a reabsorção de NaCl.
5. Inibição da secreção de AVP por ação da hipófise posterior e da AVP sobre o ducto coletor. Esses efeitos diminuem a reabsorção de água pelo ducto coletor e, assim, aumentam a excreção de água na urina.

O efeito líquido dos peptídeos natriuréticos é aumentar a excreção de NaCl e água pelos rins. Hipoteticamente, seria esperado que uma redução dos níveis circulantes desses peptídeos diminuísse a excreção de NaCl e água, contudo não há relatos de evidências convincentes de que isso ocorra.

Arginina Vasopressina

Como já discutido, uma diminuição no VLEC estimula a secreção de AVP pela hipófise posterior. Níveis altos de AVP reduzem a excreção de água pelos rins e isso serve para restabelecer a euvolemia.

Controle da Excreção de NaCl Durante a Euvolemia

A manutenção do equilíbrio de Na^+ e, portanto, da euvolemia requer a correspondência precisa entre as quantidades de NaCl ingerida e excretada do corpo. Conforme mencionado anteriormente, os rins são a principal via de excreção de NaCl. Do mesmo modo, em um indivíduo euvolêmico, pode-se igualar a excreção urinária diária de NaCl à ingesta diária de NaCl.

Como observado, a quantidade de NaCl excretada pelos rins pode variar amplamente. Sob condições de restrição de sal (i.e., dieta pobre em NaCl), quase nenhum NaCl aparece na urina. Ao contrário, em indivíduos que ingerem grandes quantidades de NaCl, a excreção renal de NaCl pode exceder 1.000 mEq/dia. O curso temporal do ajuste da excreção renal de NaCl varia (horas a dias) e depende da magnitude da alteração na ingesta de NaCl. A aclimação a alterações significativas na ingesta de NaCl requer um tempo maior do que a aclimação a pequenas alterações na ingesta.

As características gerais do transporte de NaCl ao longo do néfron são ilustradas na [Figura 35.11](#). A maior parte (67%) do Na^+ filtrado pelo glomérulo é reabsorvida pelo túbulo proximal. Um adicional de 25% é reabsorvido pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, enquanto o restante é reabsorvido pelo túbulo distal e pelo ducto coletor.

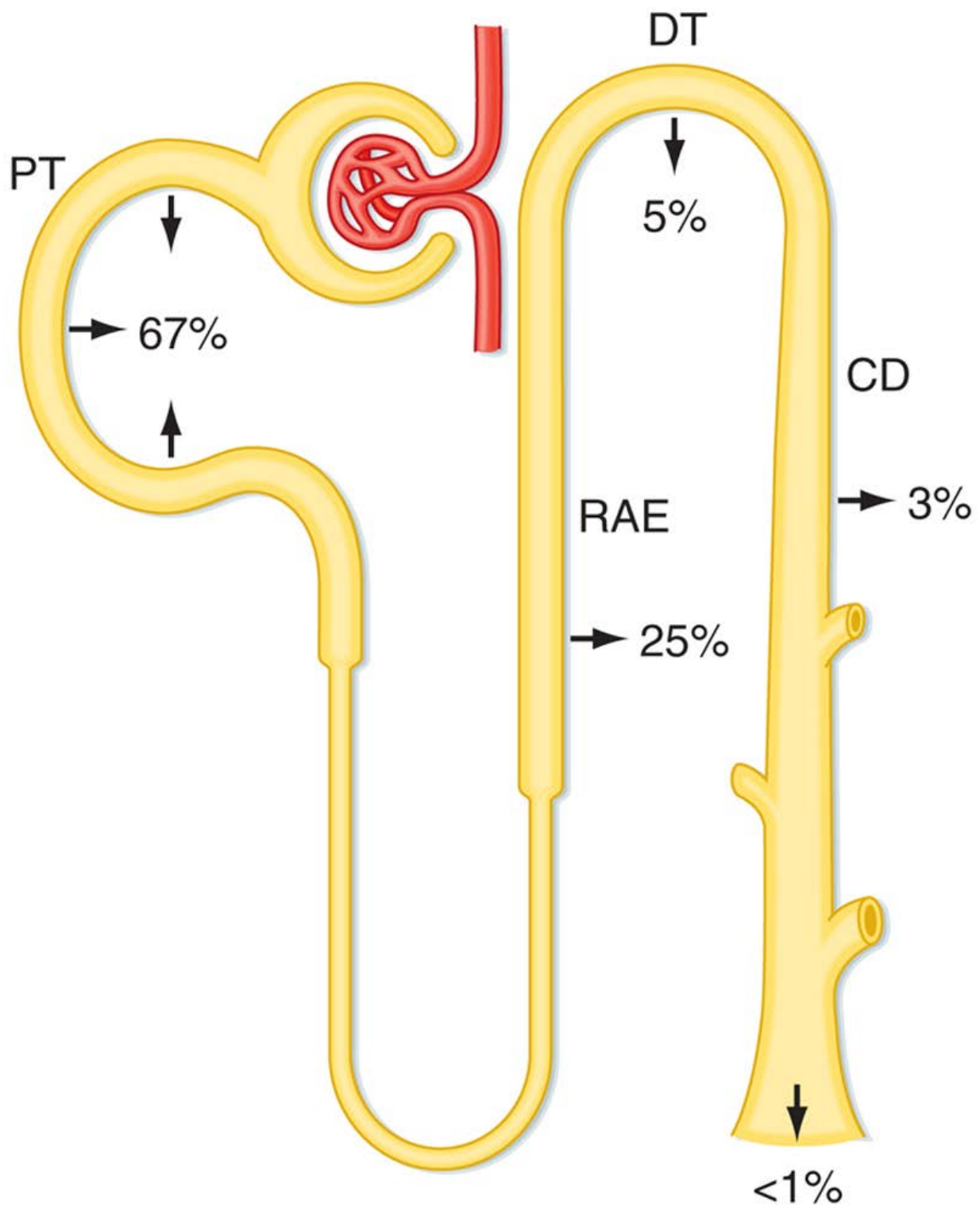


FIG. 35.11 Reabsorção segmentar de Na^+ . O percentual da carga filtrada de Na^+ por cada segmento do néfron é indicado. TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso; TD, túbulo distal; DC, ducto coletor cortical.

Em um adulto normal, a quantidade de Na^+ filtrado (carga) é de cerca de 25.000 mEq/dia:

$$\begin{aligned}
 \text{Carga filtrada de } \text{Na}^+ &= (\text{TFG}) \times ([\text{Na}^+] \text{ plasmática}) \\
 &= (180 \text{ L / dia}) \times (140 \text{ mEq / L}) \\
 &= 25.200 \text{ mEq / dia}
 \end{aligned}$$

Equação 35.1

Com uma dieta típica, menos de 1% dessa carga filtrada é excretado na urina (≈ 140 mEq/dia).⁸ Devido à ampla carga filtrada de Na^+ , pequenas alterações em sua reabsorção pelo néfron podem afetar profundamente o equilíbrio de Na^+ e, desse modo, o VLEC. Por exemplo, um aumento na excreção de Na^+ de 1-3% da carga filtrada representa uma perda adicional aproximada de 500 mEq de Na^+ /dia. Como a concentração de Na^+ no LEC é 140 mEq/L, essa perda de

Na⁺ acarretaria uma diminuição no VLEC superior a 3 L (i.e., a excreção de água ocorreria em paralelo à perda de Na⁺ para manter a osmolalidade dos líquidos corporais constante: 500 mEq/dia/140 mEq/L = 3,6 L/dia de perda de líquido). Essa perda de líquido em um indivíduo que pesasse 70 Kg representaria uma diminuição de 26% no VLEC.

Em indivíduos euvolêmicos, os segmentos do néfron distais à alça de Henle (túbulo distal e ducto coletor) são os principais segmentos do néfron em que a reabsorção de Na⁺ é ajustada para manter a excreção em um nível apropriado para a ingesta dietética. Isso não significa, entretanto, que outras partes do néfron não estejam envolvidas nesse processo. Como a capacidade reabsortiva do túbulo distal e do ducto coletor é limitada, as outras partes do néfron (i.e., túbulo proximal e alça de Henle) devem reabsorver o grosso da carga filtrada de Na⁺. Assim, durante a euvolemia, a manipulação do Na⁺ pelo néfron pode ser explicada por dois processos gerais:

1. A reabsorção de Na⁺ pelo túbulo proximal e pela alça de Henle é regulada de modo que uma parte relativamente constante da carga filtrada de Na⁺ seja distribuída ao túbulo distal. A ação combinada do túbulo proximal e da alça de Henle reabsorve cerca de 92% da carga filtrada de Na⁺, sendo, então, 8% da carga filtrada distribuídos ao túbulo distal.
2. A reabsorção dessa porção remanescente da carga filtrada de Na⁺ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor é regulada de modo que a quantidade de Na⁺ excretada na urina corresponda à quantidade ingerida por meio da dieta. Assim, esses segmentos posteriores do néfron fazem os ajustes finais na excreção de Na⁺ para manter o estado euvolêmico.

Mecanismos para Manutenção da Distribuição Constante de NaCl ao Túbulo Distal

Alguns mecanismos mantêm uma distribuição constante de Na⁺ para a porção inicial do túbulo distal. Esses processos são a autorregulação da TFG (e, portanto, da carga filtrada de Na⁺), o equilíbrio glomerulotubular e a dependência da carga da reabsorção de Na⁺ pela alça de Henle.

A autorregulação da TFG ([Cap. 33](#)) permite a manutenção de uma taxa de filtração relativamente constante ao longo de uma faixa ampla de pressões de perfusão. Como a taxa de filtração é constante, a carga filtrada de Na⁺ também o é.

Apesar do controle autorregulatório da TFG, ocorrem pequenas variações. Se essas alterações não fossem compensadas com o ajuste adequado da reabsorção de Na⁺ pelo néfron, a excreção de Na⁺ seria acentuadamente alterada. Felizmente, a reabsorção de Na⁺ no estado euvolêmico, em especial pelo túbulo proximal, muda em paralelo com as alterações na TFG. Esse fenômeno é denominado equilíbrio glomerulotubular. Dessa forma, se a TFG aumenta, a quantidade de Na⁺ reabsorvida pelo túbulo proximal também aumenta. O oposto ocorre quando a TFG diminui ([Cap. 34](#) para uma descrição mais detalhada do equilíbrio glomerulotubular).

O mecanismo final que ajuda a manter constante a distribuição de Na⁺ para o túbulo distal e o ducto coletor envolve a habilidade da alça de Henle de aumentar sua taxa de reabsorção em resposta à distribuição aumentada de Na⁺.

Regulação da Reabsorção de NaCl no Túbulo Distal e no Ducto coletor

Quando a distribuição de Na⁺ é constante, pequenos ajustes na reabsorção de Na⁺, primariamente pelos NDAS, são suficientes para equilibrar a excreção com a ingesta. A aldosterona é o regulador primário da reabsorção de Na⁺ pelo NDAS e, portanto, da excreção de NaCl. Quando os níveis de aldosterona estão altos, a reabsorção de Na⁺ por esses segmentos é aumentada (e a secreção de Na⁺ é diminuída). Quando os níveis de aldosterona estão diminuídos, a reabsorção de Na⁺ também diminui (e a excreção de NaCl aumenta). Foi demonstrado que outros fatores alteram a reabsorção de Na⁺ pelo NDAS (p. ex., angiotensina II e peptídeos natriuréticos), mas seus papéis durante a euvolemia são desconhecidos.

Enquanto as variações na ingesta dietética de NaCl são mínimas, os mecanismos previamente descritos conseguem regular a excreção renal de Na⁺ de maneira apropriada e, assim, manter a euvolemia. Esses mecanismos, no entanto, não conseguem lidar efetivamente com alterações significativas na ingesta de NaCl. Quando a ingesta de NaCl muda significativamente, há expansão ou contração do VLEC. Nesses casos, fatores adicionais atuam sobre os rins ajustando a excreção de Na⁺, desse modo restabelecendo o estado euvolêmico.

Controle da Excreção de NaCl com a Expansão do Volume

Durante a expansão do VLEC, os sensores de pressão vascular alta e baixa enviam sinais aos rins, o que resulta em aumento da excreção de NaCl e água. Os sinais que atuam sobre os rins incluem:

1. atividade diminuída dos nervos simpáticos renais;
2. liberação de ANP e BNP a partir do coração e de urodilatina pelos rins;
3. inibição da secreção de AVP a partir da hipófise posterior e diminuição da ação da AVP sobre o ducto coletor;
4. secreção diminuída de renina e consequente produção diminuída de angiotensina II;
5. secreção diminuída de aldosterona decorrente de níveis reduzidos de angiotensina II e níveis altos de peptídeo natriurético.

A resposta integrada do néfron a esses sinais é ilustrada na [Figura 35.12](#). Ocorrem três respostas gerais à expansão do VLEC (os números correspondem àqueles circulados na [Fig. 35.12](#)):

1. Aumento da TFG. A TFG aumenta principalmente como resultado da diminuição da atividade nervosa simpática. As fibras simpáticas inervam as arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo e controlam seus diâmetros. A atividade nervosa simpática diminuída leva à dilatação arteriolar e ao aumento do fluxo plasmático renal (FPR). Como o efeito parece ser maior nas arteríolas aferentes, a pressão hidrostática junto aos capilares glomerulares é aumentada, elevando, assim, a TFG. Como o FPR aumenta a um grau maior que a TFG, a fração de filtração (TFG/FPR) diminui. Os peptídeos natriuréticos também aumentam a TFG, dilatando as arteríolas aferentes e constringindo as arteríolas eferentes. Desse modo, os níveis aumentados de peptídeo natriurético observados durante a expansão do VLEC contribuem para essa resposta. Com o aumento na TFG, a carga filtrada de Na^+ aumenta.
2. A reabsorção de Na^+ diminui no tubuloproximal e na alça de Henle. Vários mecanismos diminuem a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal. Como a ativação das fibras nervosas simpáticas que inervam esse segmento do néfron estimula a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal, a diminuída atividade nervosa simpática resultante da expansão do VLEC diminui a reabsorção de Na^+ . Além disso, a angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal. Como os níveis de angiotensina II também são reduzidos nessa condição, o resultado é a diminuição da reabsorção de Na^+ no túbulo proximal. As forças de Starling ao longo do túbulo proximal também mudam. A elevada pressão hidrostática junto aos capilares glomerulares na expansão do VLEC também tende a aumentar a pressão hidrostática junto aos capilares peritubulares. Ademais, a diminuição na fração de filtração reduz a pressão oncótica peritubular. Essas alterações nas forças de Starling capilares (i.e., hidrostática e oncótica) diminuem a absorção de soluto (p. ex., NaCl) e água a partir do espaço intercelular lateral e, assim, diminuem a reabsorção tubular de NaCl (Cap. 34 para uma descrição completa deste mecanismo). Tanto o aumento na carga filtrada como a diminuição na reabsorção de NaCl pelo túbulo proximal resultam na distribuição de mais NaCl à alça de Henle. Como a ativação dos nervos simpáticos e a angiotensina II e aldosterona estimulam a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, a reduzida atividade nervosa e os baixos níveis de angiotensina II e aldosterona que acompanham a expansão do VLEC diminuem a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso. Assim, a fração da carga filtrada distribuída ao túbulo distal é aumentada.
3. A reabsorção de Na^+ diminui no túbulo distal e no ducto coletor. Como observado, a quantidade de Na^+ distribuída ao túbulo distal excede aquela observada no estado euvolêmico (i.e., a quantidade de Na^+ distribuída ao túbulo distal varia de modo proporcional ao grau de expansão do VLEC). Essa carga de Na^+ aumentada oprime a capacidade reabsortiva do túbulo distal e do ducto coletor, e essa capacidade é igualmente comprometida pelos níveis reduzidos de angiotensina II e aldosterona, bem como pelos níveis aumentados de peptídeos natriuréticos.

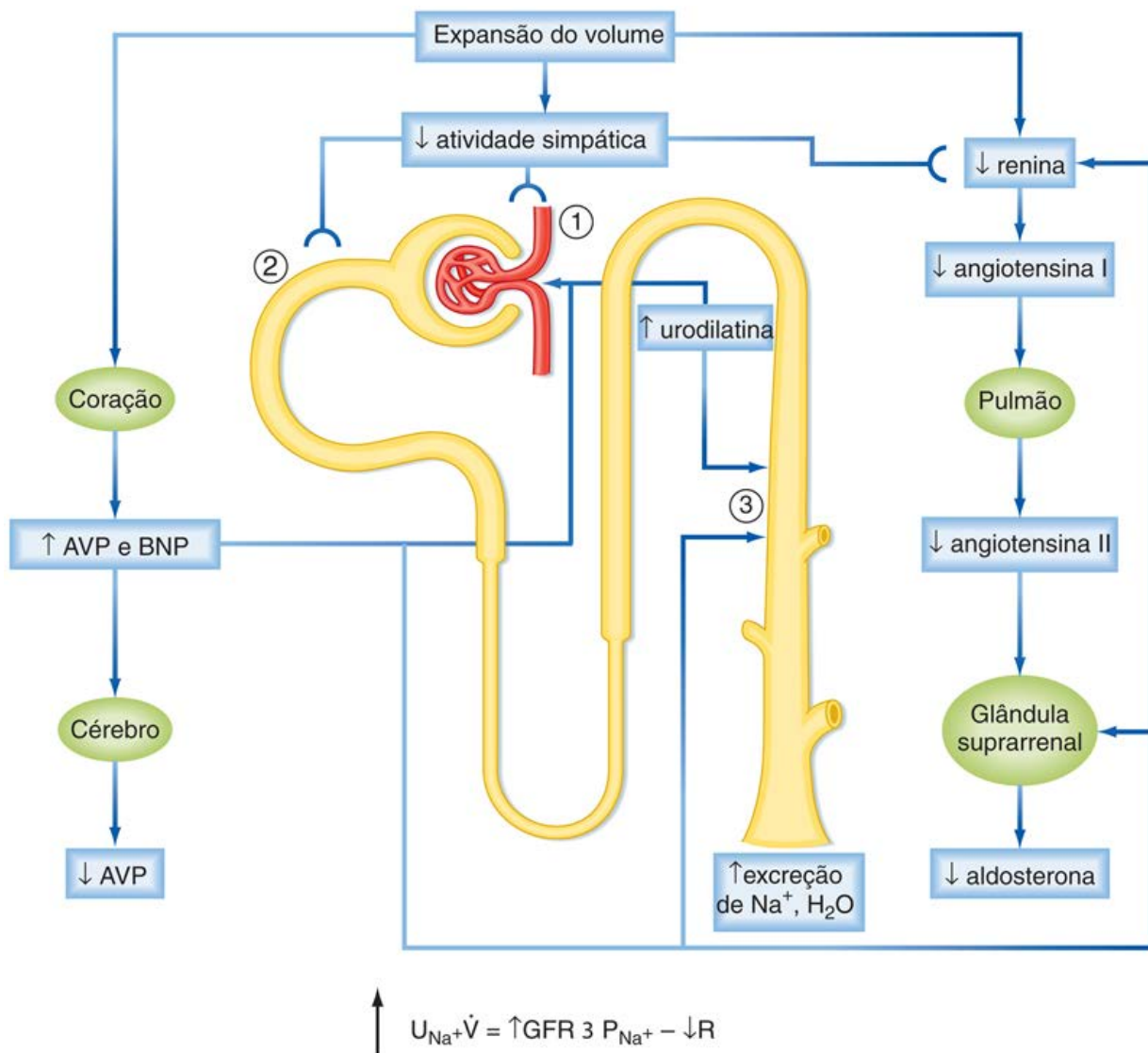


FIG. 35.12 Resposta integrada à expansão do VLEC. Os números se referem à descrição da resposta no texto. ANP, peptídeo natriurético atrial; BNP, peptídeo natriurético cerebral; TFG, taxa de filtração glomerular; P_{Na^+} [Na^+] plasmática; R , reabsorção tubular de Na^+ ; $U_{Na^+} \dot{V}$, taxa de excreção de Na^+ .

O componente final na resposta à expansão do VLEC é o aumento da excreção de água. Conforme a excreção de Na^+ aumenta, a osmolalidade plasmática começa a cair, o que reduz a secreção de AVP, que, por sua vez, também diminui em resposta aos níveis elevados de peptídeos natriuréticos. Em adição, os peptídeos natriuréticos inibem a ação da AVP sobre o ducto coletor. Tomados em conjunto, esses efeitos diminuem a reabsorção de água pelo ducto coletor e, desse modo, aumentam a excreção de água pelos rins. Assim, as excreções de $NaCl$ e de água ocorrem juntas; a euvolemia é restaurada e a osmolalidade dos líquidos corporais permanece constante. O curso temporal dessa resposta (horas a dias) depende da magnitude da expansão do VLEC. Assim, se o grau de expansão do VLEC for pequeno, os mecanismos descritos geralmente restaurarão a euvolemia em 24 horas. Entretanto, com amplos graus de expansão de VLEC, a resposta pode demorar vários dias.

Em resumo, a resposta renal à expansão do VLEC envolve a ação integrada de todas as partes do néfron: (1) a quantidade de Na^+ filtrada é aumentada; (2) a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal e alça de Henle é reduzida (o equilíbrio glomerulotubular não ocorre nessa condição); e (3) a reabsorção de Na^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor é diminuída (enquanto a distribuição de Na^+ aumenta), primariamente de forma secundária a uma diminuição na aldosterona. Em suma, a expansão do VLEC leva a uma diminuição na reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal e NDAS, a qual resulta em excreção de uma fração maior do Na^+ filtrado, restaurando, assim, a euvolemia.

Controle da Excreção de $NaCl$ com a Contração do Volume

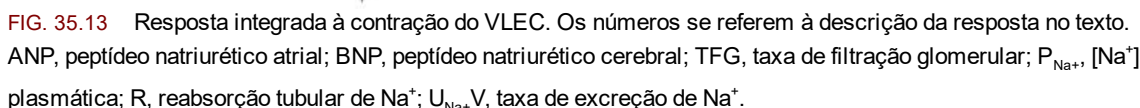
Durante a contração do VLEC, os sensores de volume vascular de alta e baixa pressão enviam sinais para os rins para diminuir a excreção de $NaCl$ e água, restaurando, então, o VLEC. Os sinais que atuam sobre os rins incluem:

1. atividade nervosa simpática renal aumentada;
2. secreção de renina aumentada, resultando em níveis altos de angiotensina II e, portanto, na secreção aumentada de aldosterona pelo córtex suprarrenal;

3. inibição da secreção de ANP e BNP pelo coração, produção de urodilatina pelos rins;
4. estimulação da secreção de AVP pela hipófise posterior.

A resposta integrada do néfron a esses sinais é ilustrada na [Figura 35.13](#). A resposta geral é explicada a seguir (os números estão correlacionados com aqueles circulados na [Fig. 35.13](#)):

1. A TFG diminui. Ocorre constrição arteriolar aferente e eferente como resultado da atividade nervosa simpática renal aumentada. O efeito parece ser maior sobre a arteríola aferente do que sobre a eferente, porque a pressão hidrostática nos capilares glomerulares cai e diminui a TFG. Como o FPR diminui mais do que a TFG, a fração de filtração aumenta. A diminuição na TFG reduz a quantidade de Na^+ filtrado.
2. A reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal e alça de Henle aumenta. Vários mecanismos aumentam a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal. Por exemplo, a atividade nervosa simpática e os níveis de angiotensina II aumentados estimulam diretamente a reabsorção de Na^+ . A pressão hidrostática diminuída junto aos capilares glomerulares também leva a uma redução na pressão hidrostática junto aos capilares peritubulares. Além disso, como observado, a fração de filtração aumentada resulta em elevação na pressão oncótica peritubular. Essas alterações nas forças de Starling capilares facilitam o movimento de líquidos do espaço intercelular lateral para dentro do capilar, estimulando a reabsorção de NaCl e água pelo túbulo proximal ([Cap. 34](#) para uma descrição completa deste mecanismo). A atividade nervosa simpática aumentada, bem como os níveis elevados de angiotensina II e aldosterona, estimula a reabsorção de Na^+ pelo ramo ascendente espesso.
3. A reabsorção de Na^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor é aumentada. A pequena quantidade de Na^+ distribuída ao NDAS, resultante da filtração diminuída e da reabsorção aumentada pelo túbulo proximal e alça de Henle, é quase totalmente reabsorvida devido à intensificação do transporte nos segmentos de NDAS. A estimulação da reabsorção de Na^+ pelo NDAS resulta primariamente de níveis aumentados de aldosterona, embora a atividade nervosa simpática aumentada e os níveis elevados de angiotensina II também possam contribuir para essa resposta. Por fim, os níveis de peptídeos natriuréticos, que inibem a reabsorção no ducto coletor, estão reduzidos.



Em suma, a resposta do néfron à contração do VLEC envolve a ação integrada de todos os seus segmentos: (1) a quantidade filtrada de Na^+ diminui; (2) a reabsorção no túbulo proximal e na alça de Henle é aumentada (a TFG diminui, enquanto a reabsorção proximal aumenta e, assim, o equilíbrio glomerulotubular não ocorre nessas condições); e (3) a distribuição de Na^+ ao NDAS é reduzida. Essa distribuição diminuída, aliada à aumentada reabsorção de Na^+ e água pelo NDAS, quase elimina o Na^+ da urina e diminui o volume de urina.

1. A regulação da osmolalidade dos líquidos corporais (i.e., equilíbrio em estado estável) requer que a quantidade de água adicionada ao corpo corresponda exatamente à quantidade perdida pelo corpo. A água é perdida do corpo por diversas vias (p. ex., durante a respiração, com a sudorese e nas fezes). Os rins são a única via regulada de excreção de água. A excreção de água pelos rins é regulada pela AVP secretada pela hipófise posterior. Quando os níveis de AVP estão altos, os rins excretam um pequeno volume de urina hiperosmótica. Quando os níveis de AVP estão baixos, um grande volume de urina hipo-osmótica é excretado.
2. Os distúrbios do equilíbrio hídrico alteram a osmolalidade dos líquidos corporais. Como o Na^+ com seus ânions são os principais determinantes da osmolalidade do LEC, os distúrbios do equilíbrio hídrico se manifestam

como alterações na $[Na^+]$ do LEC. O equilíbrio hídrico positivo (ingesta > excreção) resulta em diminuição na osmolalidade dos líquidos corporais e hiponatremia. O equilíbrio hídrico negativo (ingesta < excreção) resulta em aumento da osmolalidade dos líquidos corporais e hipernatremia.

3. O volume de LEC é determinado pela quantidade de Na^+ neste compartimento. Para manter um VLEC constante (i.e., euvolemia), a excreção de NaCl deve corresponder à ingesta de NaCl. Os rins são a principal via para a excreção regulada de NaCl do corpo. Os sensores de volume localizados primariamente no sistema vascular monitoram o volume e a pressão. Quando ocorre expansão do VLEC, sinais neurais e hormonais são enviados aos rins para aumentar a excreção do NaCl e da água e, dessa forma, restaurar a euvolemia. Quando há contração do VLEC, sinais neurais e hormonais são enviados aos rins para diminuir a excreção de NaCl e água e, assim, restaurar a euvolemia. O sistema nervoso simpático, o SRAA e os peptídeos natriuréticos são componentes importantes do sistema que mantém o equilíbrio em estado estável do Na^+ .

Leituras Adicionais

Equilíbrio Hídrico

Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207–2216.

Bichet DG. Polyuria and diabetes insipidus. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Brown D, Fenton RA. The cell biology of vasopressin action. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Dantzler WH, et al. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1781–1789.

Danziger J, Zeidel M. Osmotic homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;10:852–862.

Knepper MA, et al. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015;372:1349–1358.

Nielsen S, et al. Aquaporin water channels in mammalian kidney. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Robertson GL. Thirst and vasopressin. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Sands JM, et al. Urine concentration and dilution. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Sands JM, Layton HE. The urine concentrating mechanism and urea transporters. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:387–409.

Schrier RW. Systemic arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:570–572.

Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55–65.

Verbalis JG. Disorders of water balance. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Equilíbrio do NaCl

Eladari D, et al. A new look at electrolyte transport in the distal tubule. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:325–349.

Gamba G, et al. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule, and collecting duct. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Mount DB. Transport of sodium, chloride, and potassium. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1974–1986.

Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:676–687.

Pearce D, et al. Aldosterone regulation of transport. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Pearce D, et al. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:135–146.

Slotki IN, Skorecki KL. Disorders of sodium balance. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012.

Staub O, Loffing J. Mineralocorticoid action in aldosterone sensitive distal nephron. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:2147–2163.

Vesley DL. Natriuretic hormones. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Weinstein AM. Sodium and chloride transport: proximal nephron. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Academic Press; 2013.

^a Diurese é o termo usado em referência à excreção de um amplo volume de urina. Isso pode refletir a excreção de um amplo volume de água (diurese hídrica) ou a excreção de uma grande quantidade de soluto (diurese de soluto).

^b Os neurônios junto aos núcleos supraóptico e paraventricular sintetizam AVP ou o peptídeo relacionado com a citocina. As células secretoras de AVP predominam no núcleo supraóptico, enquanto os neurônios secretores de ocitocina são primariamente encontrados no núcleo paraventricular.

^c A angiotensina II também estimula a secreção de AVP; as células que medeiam essa resposta estão localizadas no órgão subformal (OSF).

⁶ Com uma dieta típica, os rins devem excretar 450 mmol de ureia/dia. A uma [ureia] máxima na urina da ordem de 600 mmol/L, essa quantidade de ureia pode ser excretada em menos de 1 L de urina. Entretanto, se a [ureia] máxima na urina for reduzida por causa de uma diminuição na [ureia] do líquido intersticial medular, um volume de urina maior será necessário para excretar 450 mmol de ureia/dia (p. ex., seriam necessários 2,25 L de urina, se a [ureia] máxima na urina fosse de apenas 200 mM.).

⁷ O fígado e o sistema nervoso central (SNC) também têm sensores que respondem às alterações na pressão arterial e na $[Na^+]$, para então sinalizar aos rins para alterarem a excreção de NaCl. Esses sistemas não parecem ser tão importantes quanto os receptores vasculares no monitoramento das alterações no VLEC e na efetivação de alterações na excreção renal de NaCl, não sendo considerados aqui.

⁸ O percentual da carga filtrada excretada na urina é denominado excreção fracionária. Nesse exemplo, a excreção fracionária de Na^+ é $140 \text{ mEq/dia} / 25.200 \text{ mEq/dia} = 0,005$ ou 0,5%.

Homeostasia do Potássio, Cálcio e Fosfato

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como o corpo mantém a homeostasia do K^+ ?
2. Qual é a distribuição do K^+ junto aos compartimentos corporais? Por que esta distribuição é importante?
3. Quais são os hormônios e fatores que regulam os níveis plasmáticos de K^+ ? Por que esta regulação é importante?
4. Como os vários segmentos do néfron transportam K^+ , e como o mecanismo de transporte de K^+ por estes segmentos determina a quantidade de K^+ excretada na urina?
5. Por que o túbulo distal e o ducto coletor são tão importantes na regulação da excreção de K^+ ?
6. Como os níveis plasmáticos de K^+ , a aldosterona, a vasopressina, a taxa de fluxo de líquido tubular e o equilíbrio acidobásico influenciam a excreção de K^+ ?
7. Qual é a importância fisiológica do cálcio (Ca^{++}) e do fosfato inorgânico (Pi)?
8. Como o corpo mantém a homeostasia de Ca^{++} e Pi ?
9. Quais papéis são desempenhados pelos rins, trato intestinal e osso na manutenção dos níveis plasmáticos de Ca^{++} e Pi ?
10. Quais hormônios e fatores regulam os níveis plasmáticos de Ca^{++} e Pi ?
11. Quais são os mecanismos celulares responsáveis pela reabsorção de Ca^{++} e Pi ao longo do néfron?
12. Quais hormônios regulam a excreção renal de Ca^{++} e Pi pelos rins?
13. Qual é o papel do receptor sensível ao cálcio ($CaSR$)?
14. Quais são alguns dos distúrbios clínicos mais comuns da homeostasia de Ca^{++} e Pi ?
15. Qual é o papel dos rins na produção de calcitriol (forma ativa da vitamina D)?
16. Quais são os efeitos dos diuréticos de alça e diuréticos tiazida sobre a excreção de Ca^{++} ?

O potássio (K^+), um dos cátions mais abundantes no corpo, é essencial a muitas funções celulares, entre as quais a regulação do volume celular e do pH intracelular, a síntese de DNA e proteína, o crescimento, a função enzimática, o potencial de membrana de repouso e as atividades cardíaca e neuromuscular. Apesar das amplas flutuações na ingestão dietética de K^+ , a $[K^+]$ nas células e no líquido extracelular (LEC) permanece notavelmente constante. Dois conjuntos de mecanismos regulatórios asseguram a homeostasia do K^+ . Primeiramente, diversos mecanismos regulam a $[K^+]$ no LEC. Em segundo lugar, outros mecanismos mantêm a quantidade de K^+ no corpo constante ajustando a excreção renal de K^+ para que corresponda à ingestão dietética de K^+ . São os rins que regulam a excreção de K^+ .

A $[K^+]$ corporal total é 50 mEq/kg de peso corporal, ou 3.600 mEq para um indivíduo pesando 70 kg. A quantidade de K^+ que permanece junto às células corresponde a 98% do total de K^+ no corpo, com uma $[K^+]$ média igual a 150 mEq/L. Uma alta $[K^+]$ intracelular é requerida para muitas funções celulares, incluindo o crescimento e a divisão celulares e a regulação do volume celular. Apenas 2% da $[K^+]$ corporal total estão localizados no LEC, onde a concentração normal é de aproximadamente 4 mEq/L. Uma $[K^+]$ no LEC superior a 5 mEq/L constitui a hipercalemia. Ao contrário, uma $[K^+]$ no LEC inferior a 3,5 mEq/L constitui a hipocalemia.



Na clínica

A hipocalemia é um dos distúrbios eletrolíticos mais frequentes na clínica e pode ser observada em até 20% dos pacientes internados. As causas mais frequentes de hipocalemia incluem a administração de fármacos diuréticos, vômitos subreptícios (p. ex., bulimia) e diarreia grave. A síndrome de Gitelman (um defeito genético no simportador de Na^+/Cl^- presente na membrana apical das células tubulares distais) também causa hipocalemia (Cap. 36). A hipercalemia também é um distúrbio eletrolítico comum, sendo vista em 1-10% dos pacientes internados. A hipercalemia ocorre com frequência em pacientes com insuficiência renal, nos que tomam fármacos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e diuréticos poupadores de K^+ , naqueles com hiperglicemia (i.e., glicemia alta) e em idosos. A pseudo-hipercalemia, uma $[K^+]$ plasmática falsamente elevada, é causada pela lise traumática de hemácias que ocorre durante a drenagem do sangue. As hemácias, como todas as células, contêm K^+ , e a lise das hemácias libera K^+ no plasma, elevando assim, artificialmente, a $[K^+]$ plasmática.

A significativa diferença de concentração de K^+ ao longo das membranas celulares (≈ 146 mEq/L) é mantida pela operação da adenosina trifosfatase (ATPase) de Na^+/K^+ . Este gradiente de $[K^+]$ é importante para manter a diferença de potencial de membrana ao longo das membranas celulares. Assim, o K^+ é essencial para a excitabilidade de nervos e células musculares, bem como para a contratilidade das células cardíacas, esqueléticas e musculares lisas (Fig. 36.1).

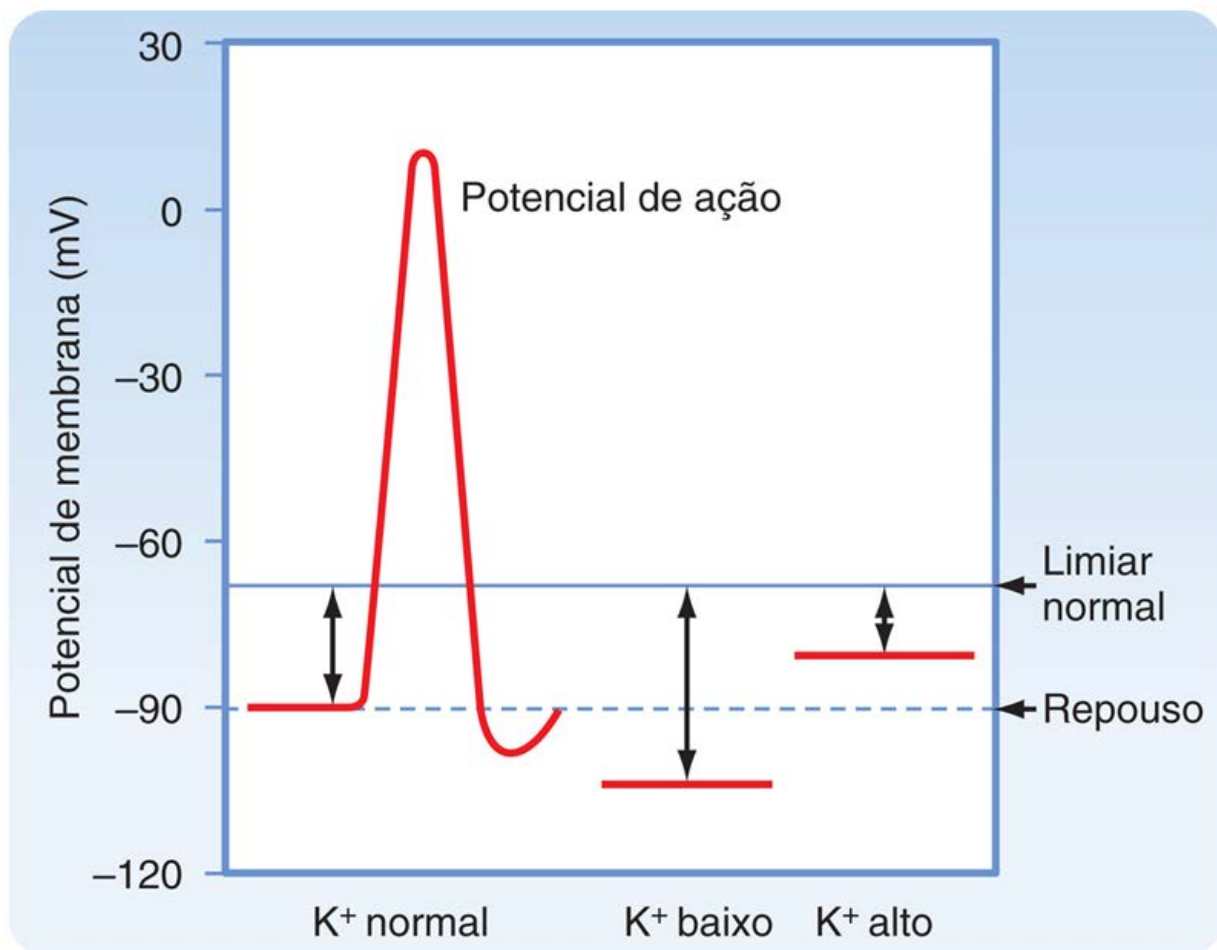


FIG. 36.1 Efeitos das variações na $[K^+]$ plasmática sobre o potencial de membrana de repouso do músculo esquelético. A hipercalemia faz o potencial de membrana se tornar menos negativo, o que diminui a excitabilidade, inativando os canais rápidos de Na^+ responsáveis pela fase de despolarização do potencial de ação. A hipocalemia hiperpolariza o potencial de membrana e, assim, diminui a excitabilidade devido à necessidade de um estímulo maior para despolarizar o potencial de membrana até o potencial limiar. Repouso indica potencial de membrana de repouso “normal”. Limiar normal indica o potencial de membrana limiar.



Na clínica

As arritmias cardíacas são produzidas por hipocalemia e hipercalemia. O eletrocardiograma (ECG) (Fig. 36.2) (Cap. 16) monitora a atividade elétrica do coração e é uma forma rápida e fácil de determinar se as alterações da $[K^+]$ plasmática influenciam as células do coração e outras células excitáveis. Em contrapartida, a medida da $[K^+]$ plasmática em laboratório clínico requer uma amostra de sangue e os valores muitas vezes não são disponibilizados imediatamente. O primeiro sinal de hipercalemia é o aparecimento de ondas T altas e estreitas no ECG. As elevações adicionais na $[K^+]$ plasmática prolongam o intervalo PR, deprimem o segmento ST e alongam o intervalo QRS do ECG. Por fim, conforme a $[K^+]$ plasmática se aproxima de 10 mEq/L, a onda P desaparece, o intervalo QRS se alarga, o ECG aparece como uma onda em forma de sino e os ventrículos fibrilam (i.e., manifestam contrações rápidas e descoordenadas das fibras musculares). A hipocalemia prolonga o intervalo QT, inverte a onda T e abaixa o segmento ST do ECG.

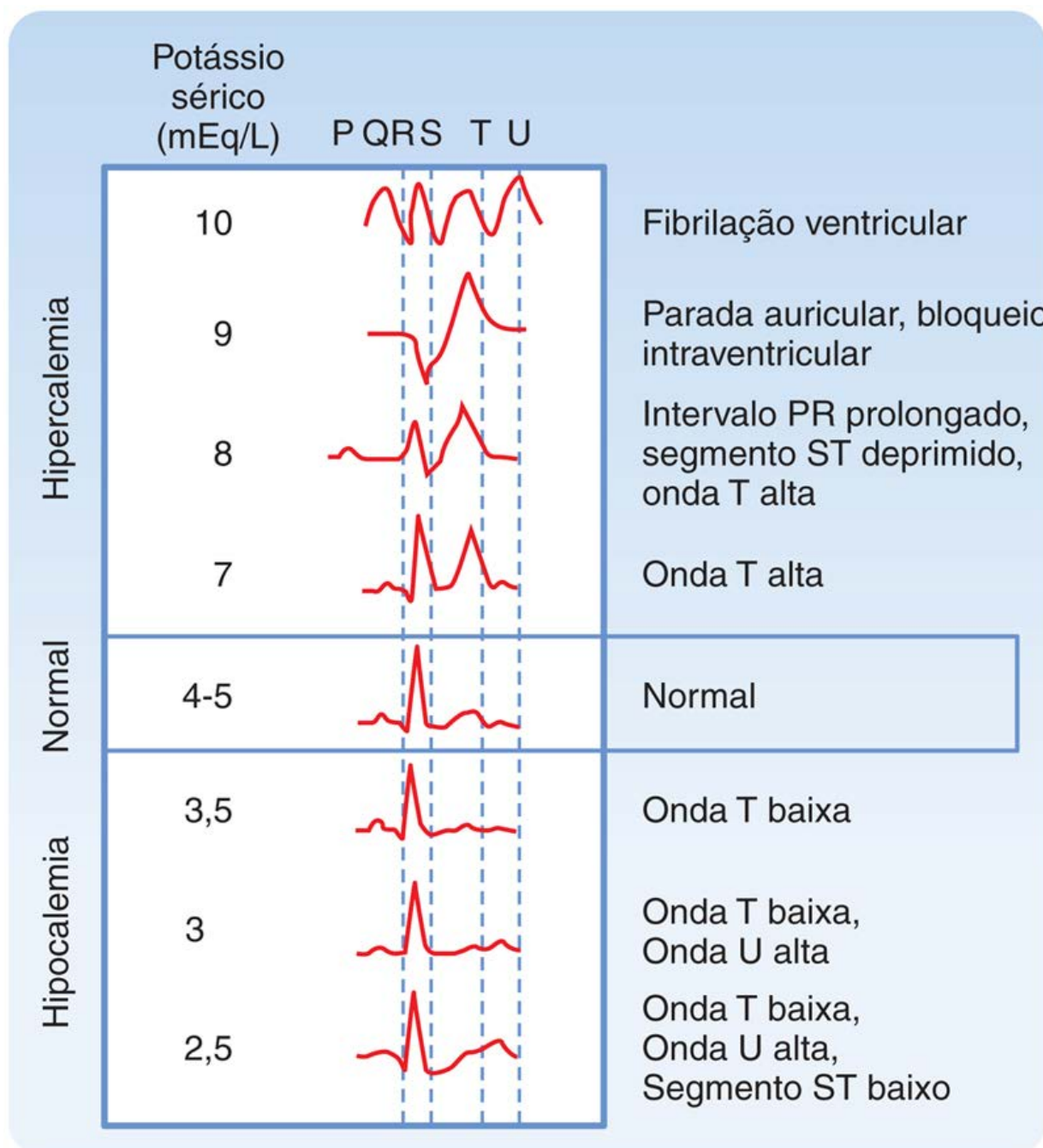


FIG. 36.2 Eletrocardiografias de indivíduos com $[K^+]$ plasmáticas variáveis. Veja detalhes no texto. (Modificado de Barker L et al. Principles of Ambulatory Medicine. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.)

Depois de uma refeição, o K^+ absorvido pelo trato gastrointestinal (GI) entra no LEC em questão de minutos (Fig. 36.3). Se o K^+ ingerido durante uma refeição normal (≈ 33 mEq) permanecesse no compartimento do LEC (14 L), a $[K^+]$ plasmática aumentaria em 2,4 mEq/L (33 mEq adicionados a 14 L de LEC):

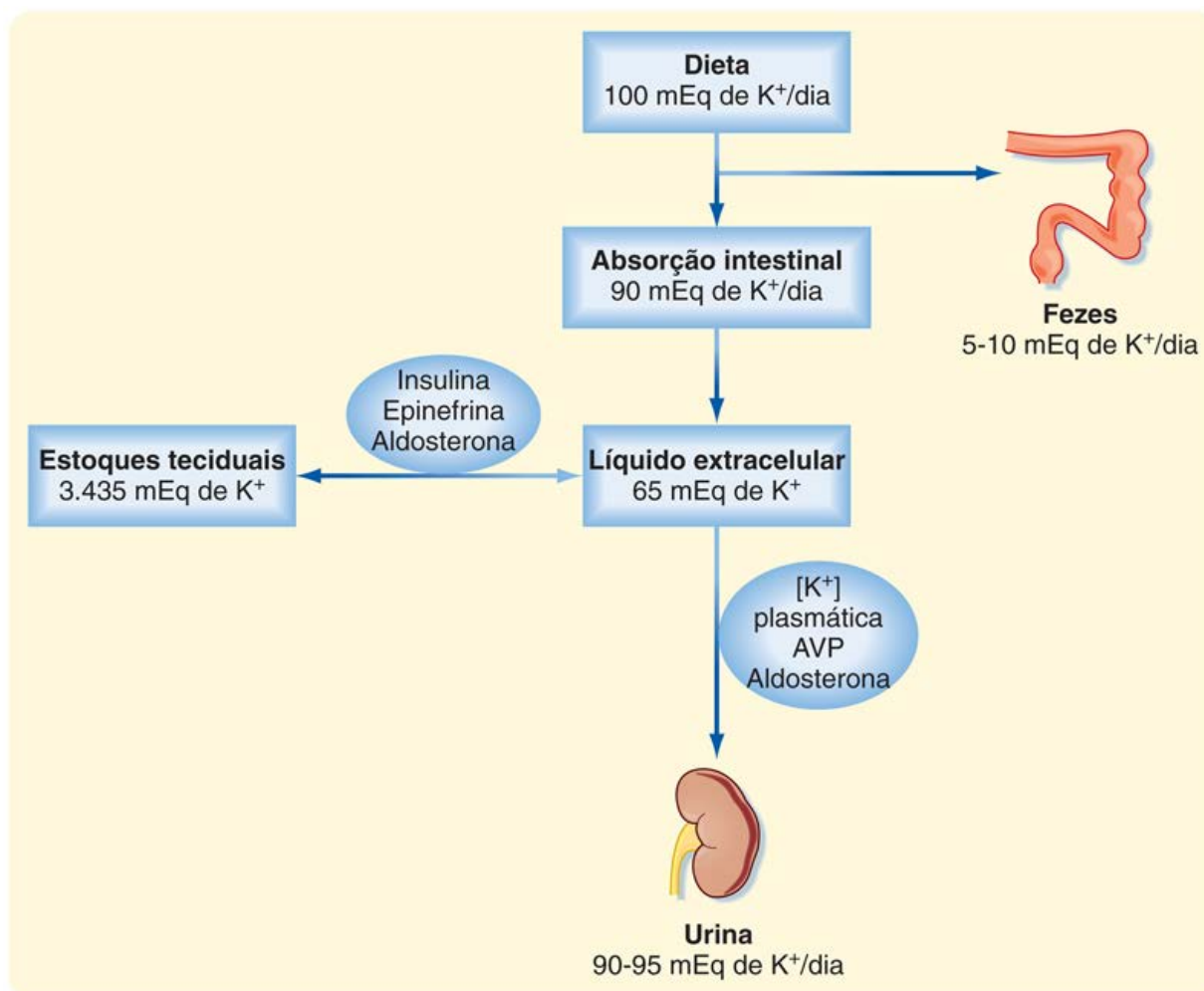


FIG. 36.3 Visão geral da homeostasia de K^+ . Uma elevação dos níveis plasmáticos de insulina, epinefrina ou aldosterona estimula o movimento de K^+ para dentro das células e diminui a $[K^+]$ plasmática, enquanto uma queda na concentração plasmática desses hormônios exerce o efeito oposto e aumenta a $[K^+]$ plasmática. A quantidade de K^+ no corpo é determinada pelos rins. Um indivíduo está em equilíbrio de K^+ quando a ingestão dietética e o débito urinário (somado ao débito do trato GI) são iguais. A excreção de K^+ pelos rins é regulada por $[K^+]$ plasmática, aldosterona e AVP.

$$33\text{mEq} / 14\text{L} = 2,4\text{mEq} / \text{L}$$

Equação 36.1

Essa elevação na $[K^+]$ plasmática, que poderia ter efeitos deletérios sobre a atividade elétrica do coração e de outros tecidos excitáveis, é prevenida pela rápida (minutos) captação de K^+ para dentro das células. Como a excreção de K^+ pelos rins depois de uma refeição é relativamente lenta (horas), a captação de K^+ pelas células é essencial para prevenir a hipercalemia prejudicial à vida. Manter a $[K^+]$ corporal total constante requer que todo o K^+ absorvido pelo trato GI eventualmente seja excretado pelos rins, processo que demora cerca de 6 horas.

Regulação da $[K^+]$ Plasmática

Vários hormônios, entre os quais epinefrina, insulina e aldosterona, aumentam a captação de K^+ para dentro das células musculares esqueléticas, hepáticas, ósseas e hemácias (Quadro 36.1; Fig. 36.3) por meio da estimulação da ATPase de Na^+/K^+ , do simportador de $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ e do simportador de Na^+/Cl^- presentes nessas células. A estimulação aguda da captação de K^+ (i.e., em minutos) é mediada pela atividade aumentada da ATPase de Na^+/K^+ e dos transportadores de $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ e Na^+/Cl^- existentes, enquanto uma elevação crônica na captação de K^+ (i.e., em horas a dias) é mediada pelo aumento da quantidade de ATPase de Na^+/K^+ . A elevação na $[K^+]$ plasmática que acompanha a absorção de K^+ pelo trato GI estimula a secreção de insulina pelo pâncreas, a liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal e a secreção de epinefrina pela medula suprarrenal (Fig. 36.3). Por outro lado, uma diminuição na $[K^+]$ plasmática inibe a liberação desses hormônios. Enquanto a insulina e a epinefrina atuam em poucos minutos, a aldosterona requer cerca de 1 hora para estimular a captação de K^+ para dentro das células.

Quadro 36.1 Influências sobre a Distribuição de K^+ entre os Compartimentos de Líquidos Intracelular e Extracelular

Fisiológicas: mantêm a $[K^+]$ plasmática constante

- Epinefrina
- Insulina
- Aldosterona

Fisiopatológicas: deslocam a $[K^+]$ plasmática da faixa normal

- Distúrbios acidobásicos
- Osmolalidade plasmática
- Lise celular
- Exercício vigoroso

Fármacos indutores de hipercalemia

- Suplementos alimentares de K^+
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)
- Diuréticos poupadores de K^+
- Heparina

Epinefrina

As catecolaminas afetam a distribuição do K^+ ao longo das membranas celulares, ativando receptores α e β_2 -adrenérgicos. A estimulação de α -adrenorreceptores libera K^+ das células, em especial no fígado, enquanto a estimulação de β_2 -adrenorreceptores promove captação de K^+ pelas células.

Por exemplo, a ativação de β_2 -adrenorreceptores após o exercício é importante na prevenção da hipercalemia. A elevação da $[K^+]$ plasmática depois de uma refeição rica em K^+ é maior quando o paciente é pré-tratado com propranolol, um antagonista de β -adrenorreceptor. Além disso, a liberação de epinefrina durante o estresse (p. ex., isquemia do miocárdio) pode abaixar rapidamente a $[K^+]$ plasmática.

Insulina

A insulina também estimula a captação de K^+ para dentro das células. A importância da insulina é ilustrada por duas observações. Primeiro: a elevação da $[K^+]$ plasmática depois de uma refeição rica em K^+ é maior em pacientes com diabetes melito (i.e., deficiência de insulina) do que em indivíduos saudáveis. Segundo: a insulina (e a glicose para prevenção da hipoglicemia induzida por insulina) pode ser infundida para corrigir a hipercalemia. A insulina é o hormônio mais importante a desviar K^+ para dentro das células após a ingestão de K^+ contido em uma refeição. Em pacientes com doença renal crônica, embora a captação de glicose estimulada pela insulina para dentro das células esteja comprometida, a estimulação da captação de K^+ para dentro das células pela insulina continua normal.

Aldosterona

A aldosterona, assim como as catecolaminas e a insulina, também promove captação de K^+ para dentro das células. Uma elevação dos níveis de aldosterona (p. ex., aldosteronismo primário) causa hipocalemia, enquanto uma queda dos níveis de aldosterona (p. ex., doença de Addison) causa hipercalemia. Como será discutido adiante e ilustrado na [Figura 36.3](#), a aldosterona também estimula a excreção urinária de K^+ . Assim, a aldosterona modifica a $[K^+]$ plasmática, atuando na captação de K^+ para dentro das células e alterando a excreção urinária de K^+ .

Alterações na $[K^+]$ Plasmática

Vários fatores podem alterar a $[K^+]$ plasmática ([Quadro 36.1](#)). Esses fatores não estão envolvidos na regulação da $[K^+]$ plasmática, mas alteram o movimento do K^+ entre o líquido intracelular (LIC) e o LEC, causando o desenvolvimento de hipo ou hipercalemia.

Equilíbrio Acidobásico

A acidose metabólica aumenta a $[K^+]$ plasmática, enquanto a alcalose metabólica a diminui. A alcalose respiratória causa hipocalemia. Em contrapartida, a acidose respiratória tem pouco ou nenhum efeito sobre a $[K^+]$ plasmática. A acidose metabólica produzida pela adição de ácidos inorgânicos (p. ex., HCl , H_2SO_4) produz um aumento bem mais significativo da $[K^+]$ plasmática do que uma acidose equivalente produzida pelo acúmulo de ácidos orgânicos (p. ex., ácido lático, ácido acético, cetoácidos). O pH reduzido (i.e., $[H^+]$ aumentada) promove o movimento de H^+ para dentro das células e o movimento recíproco de K^+ para fora das células, mantendo a eletroneutralidade. Esse efeito de acidose ocorre, em parte,

porque a acidose inibe os transportadores que acumulam K^+ dentro das células, incluindo a ATPase de Na^+/K^+ e o simportador de $1Na^+/1K^+/2Cl^-$. Ademais, o movimento de H^+ para dentro das células ocorre conforme as células tamponam as alterações na $[H^+]$ do LEC (Cap. 37). À medida que o H^+ se move ao longo das membranas celulares, o K^+ se move na direção oposta e, assim, os cátions não são ganhos nem perdidos ao longo das membranas celulares. A alcalose metabólica exerce o efeito oposto; a $[K^+]$ plasmática diminui conforme o K^+ se move para dentro das células e o H^+ sai.

Embora os ácidos orgânicos produzam acidose metabólica, não causam hipercalemia significativa. Foram sugeridas duas explicações para a capacidade reduzida dos ácidos orgânicos causarem hipercalemia. Primeiro: o ânion orgânico pode entrar na célula com H^+ e, assim, eliminar a necessidade de troca de K^+/H^+ ao longo da membrana. Segundo: os ânions orgânicos podem estimular a secreção de insulina, que move o K^+ para dentro das células. Esse movimento pode contrapor o efeito direto da acidose, que move o K^+ para fora das células.

Osmolalidade Plasmática

A osmolalidade do plasma também influencia a distribuição do K^+ ao longo das membranas celulares. Um aumento na osmolalidade do LEC aumenta a liberação de K^+ pelas células e, dessa forma, eleva o $[K^+]$ extracelular. A $[K^+]$ plasmática pode aumentar em 0,4-0,8 mEq/L, com uma elevação de 10 mOsm/kg de H_2O na osmolalidade plasmática. Em pacientes com diabetes melito que não tomam insulina, a $[K^+]$ plasmática frequentemente está alta, em parte devido à falta de insulina e em parte devido ao aumento na [glicose] plasmática (i.e., a partir de um valor normal de 100 mg/dL a um valor máximo de ≈ 1.200 mg/dL, em alguns casos), que aumenta a osmolalidade do plasma. A hipo-osmolalidade tem ação oposta. As alterações na $[K^+]$ plasmática associadas às alterações na osmolalidade estão relacionadas com alterações no volume celular. Conforme a osmolalidade plasmática aumenta, por exemplo, a água sai das células por causa do gradiente osmótico ao longo da membrana plasmática (Cap. 1). A água sai das células até a osmolalidade intracelular se igualar à do LEC. Essa perda de água faz as células encolherem e causa a elevação da $[K^+]$ dentro delas. A elevação da $[K^+]$ intracelular gera a força motriz para a saída de K^+ das células. Essa sequência aumenta a $[K^+]$ plasmática. Uma queda na osmolalidade plasmática exerce o efeito oposto.

Lise Celular

A lise celular causa hipercalemia como resultado da adição de K^+ intracelular ao LEC. O traumatismo grave (p. ex., queimaduras) e algumas condições, como a síndrome da lise tumoral (i.e., a destruição de células tumorais induzida pela quimioterapia) e a rabdomiólise (i.e., destruição do músculo esquelético), destroem células e liberam K^+ e outros solutos celulares no LEC. Além disso, úlceras gástricas podem causar infiltração de hemácias no trato GI. As hemácias são digeridas e o K^+ liberado das células é absorvido, podendo causar hipercalemia.

Exercício

Mais K^+ é liberado das células musculares esqueléticas durante o exercício do que durante o repouso. A hipercalemia que se segue depende do grau de exercício. Em pessoas que caminham devagar, a $[K^+]$ plasmática aumenta 0,3 mEq/L. Com o exercício vigoroso, a $[K^+]$ plasmática pode aumentar 2 mEq/L.

Excreção de K^+ pelos Rins

Os rins exercem importante papel na manutenção do equilíbrio do K^+ . Como ilustrado na Figura 36.3, os rins excretam 90-95% do K^+ ingerido na dieta. A excreção iguala a ingesta até mesmo quando esta aumenta em até 10 vezes. Esse equilíbrio na excreção urinária e ingesta dietética subestima a importância dos rins na manutenção da homeostasia do K^+ . Embora pequenas quantidades de K^+ sejam perdidas diariamente nas fezes e no suor (≈ 5 -10% do K^+ ingerido na dieta), exceto na diarreia grave, essa quantidade permanece essencialmente constante, não é regulada, sendo, portanto, relativamente menos importante do que o K^+ excretado pelos rins. A secreção de K^+ a partir do sangue para o líquido tubular pelas células do sistema do túbulo proximal e do ducto coletor é o principal fator determinante da excreção urinária de K^+ (Fig. 36.4).

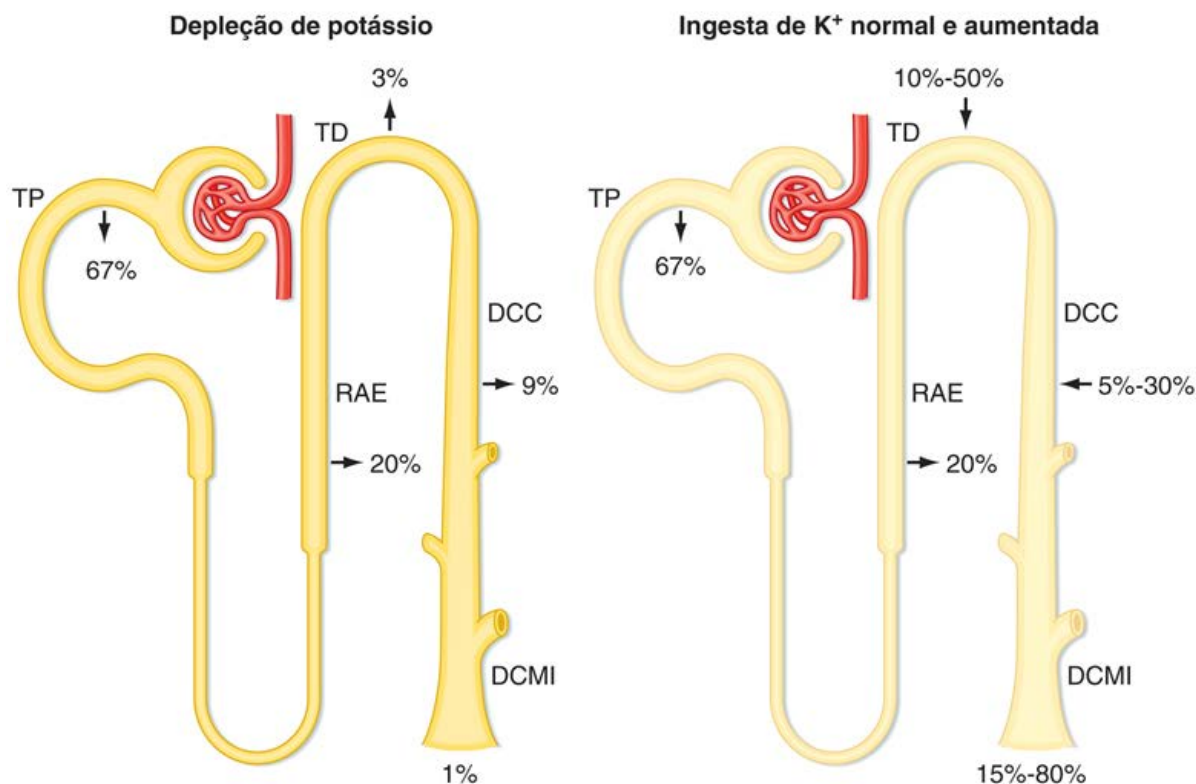


FIG. 36.4 Transporte de K^+ ao longo do néfron. A excreção de K^+ depende da velocidade e da direção do transporte de K^+ pelo segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. Os percentuais se referem à quantidade de K^+ filtrado reabsorvido ou secretado por cada segmento do néfron. As setas indicam a direção do transporte. Esquerda, Depleção do K^+ dietético. Uma quantidade de K^+ igual a 1% da carga filtrada de K^+ é excretada. Direita, Ingesta dietética de K^+ normal e aumentada. Uma quantidade de K^+ igual a 15-80% da carga filtrada é excretada. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; DCMI, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.



Na clínica

As alterações induzidas pelo exercício na $[K^+]$ não produzem comumente sintomas e são revertidas após alguns minutos de repouso; entretanto o exercício vigoroso pode levar ao desenvolvimento de hipercalemia prejudicial à vida em indivíduos: (1) com distúrbios endócrinos que afetam a liberação de insulina, epinefrina (um agonista β -adrenérgico) ou aldosterona; (2) cuja capacidade de excretar K^+ esteja comprometida (p. ex., insuficiência renal); ou (3) que tomam certas medicações, como bloqueadores β_1 -adrenérgicos. Por exemplo, durante o exercício vigoroso, a $[K^+]$ plasmática pode aumentar pelo menos 2-4 mEq/L em indivíduos que tomam antagonista de receptor β_1 -adrenérgico para hipertensão. Como o equilíbrio acidobásico, a osmolalidade plasmática, a lise celular e o exercício não mantêm a $[K^+]$ plasmática no valor normal, não contribuem para a homeostasia do K^+ (Quadro 36.1). A extensão com que esses estados fisiopatológicos alteram a $[K^+]$ plasmática depende da integridade dos mecanismos homeostáticos reguladores da $[K^+]$ plasmática (p. ex., secreção de epinefrina, insulina e aldosterona).

Como o K^+ não se liga às proteínas plasmáticas, é filtrado livremente pelo glomérulo. Quando os indivíduos ingerem 100 mEq de K^+ ao dia, a excreção urinária de K^+ equivale a cerca de 15% da quantidade filtrada. Do mesmo modo, o K^+ deve ser reabsorvido ao longo do néfron, porém, quando a ingestá dietética de K^+ aumenta, a excreção de K^+ pode exceder a quantidade filtrada. Assim, o K^+ também pode ser secretado.

Na maioria das condições, o túbulo proximal reabsorve cerca de 67% do K^+ filtrado. Ao redor de 20% do K^+ filtrado são reabsorvidos pela alça de Henle e, assim como ocorre no túbulo proximal, a quantidade reabsorvida é uma fração constante da quantidade filtrada. Contrastando com esses segmentos, que somente podem reabsorver K^+ , o túbulo distal e o ducto coletor conseguem reabsorver ou secretar K^+ . A taxa de reabsorção ou secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor depende de uma variedade de hormônios e fatores. Quando 100 mEq de K^+ ao dia são ingeridos, são secretados por esses segmentos do néfron. Uma elevação na ingestá dietética de K^+ aumenta a sua secreção. A secreção de K^+ pode aumentar a quantidade de K^+ que aparece na urina, a qual então se aproxima de 80% da quantidade filtrada (Fig. 36.4, painel da direita). Por outro lado, uma dieta com baixo teor de K^+ ativa a reabsorção de K^+ ao longo do túbulo distal e do ducto coletor, de modo que a excreção urinária cai para cerca de 1% do K^+ filtrado pelo glomérulo (Fig. 36.4, painel esquerdo). Os rins não podem reduzir a excreção de K^+ a níveis tão baixos como fazem com o Na^+ (i.e., 0,2%). Em consequência, indivíduos

submetidos a uma dieta deficiente em K^+ podem desenvolver hipocalemia. Como a magnitude e a direção do transporte de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor são variáveis, a taxa geral de excreção urinária de K^+ é determinada por esses segmentos tubulares.

Mecanismos Celulares de Secreção de K^+ pelas Células Principais e Células Intercaladas

A [Figura 36.5](#) ilustra os mecanismos celulares da secreção de K^+ pelas células principais no segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. A secreção do sangue para o lúmen tubular é um processo que ocorre em duas etapas: (1) captação de K^+ do sangue, por meio da membrana basolateral, pela ATPase de Na^+/K^+ ; e (2) difusão de K^+ da célula para o líquido tubular via canais de K^+ (ROMK e BK). Um simportador de K^+/Cl^- ($KCCl$) presente na membrana plasmática apical também secreta K^+ . A ATPase de Na^+/K^+ cria uma alta $[K^+]$ intracelular que gera a força motriz química para a saída de K^+ , por meio da membrana apical, pelos canais de K^+ . Embora os canais de K^+ também estejam presentes na membrana basolateral, o K^+ sai preferencialmente da célula pela membrana apical e entra no líquido tubular. O transporte de K^+ segue essa via por dois motivos. Primeiro, o gradiente eletroquímico de K^+ através da membrana apical favorece seu movimento de descida para dentro do líquido tubular. Em segundo lugar, a permeabilidade da membrana apical ao K^+ é maior do que a da membrana basolateral, por isso o K^+ se difunde preferencialmente através da membrana apical e entra no líquido tubular. A secreção de K^+ ao longo da membrana apical via simportador de K^+/Cl^- é dirigida pelo gradiente de concentração de K^+ favorável entre a célula e o líquido tubular. Os três fatores principais que controlam a taxa de secreção de K^+ pelo segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor são:

1. a atividade da ATPase de Na^+/K^+ ;
2. a força motriz (gradiente eletroquímico para os canais de K^+ e gradiente de concentração química para o simportador de K^+/Cl^-) para o movimento de K^+ ao longo da membrana apical;
3. A permeabilidade dos canais de K^+ da membrana apical ao K^+ .

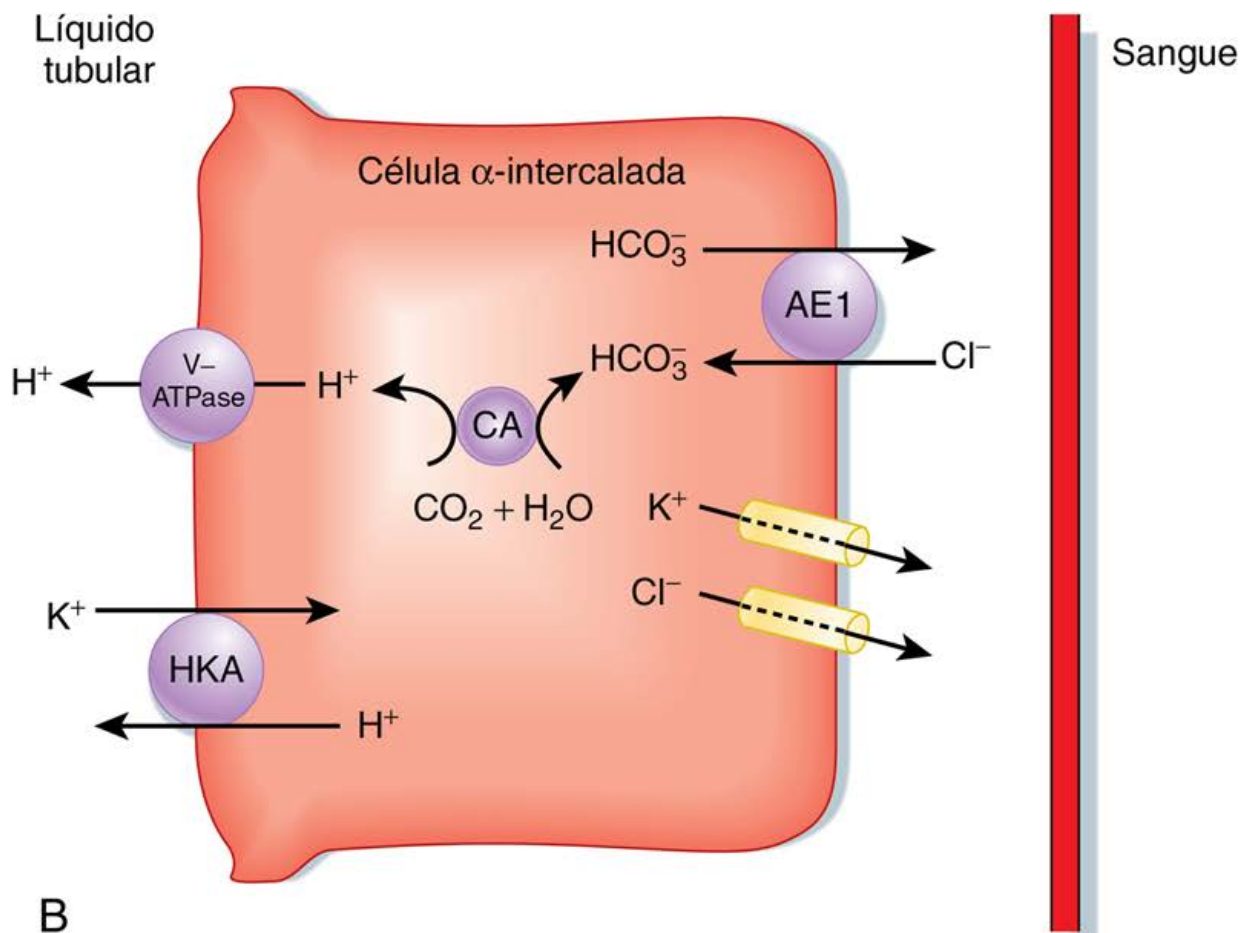
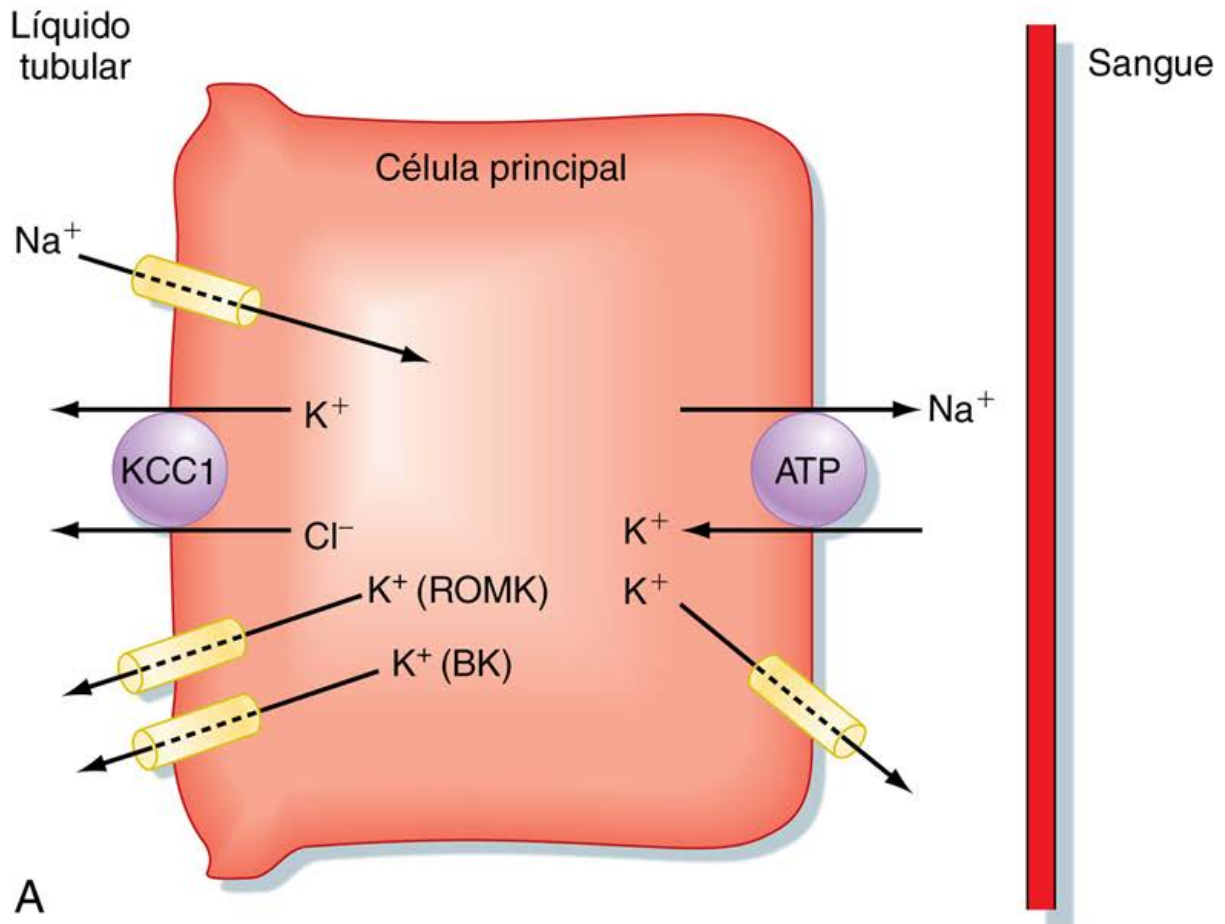


FIG. 36.5 Mecanismo celular da secreção de K^+ pelas células principais (A) e células intercalares (B) no segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. As células α -intercaladas contêm níveis muito baixos de ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral (omitido). A depleção de K^+ aumenta a reabsorção de K^+ pelas células α -intercaladas, estimulando a ATPase de H^+/K^+ (HKA).

Cada alteração na secreção de K^+ pelas células principais resulta de uma alteração em um ou mais desses fatores (Fig. 36.6).

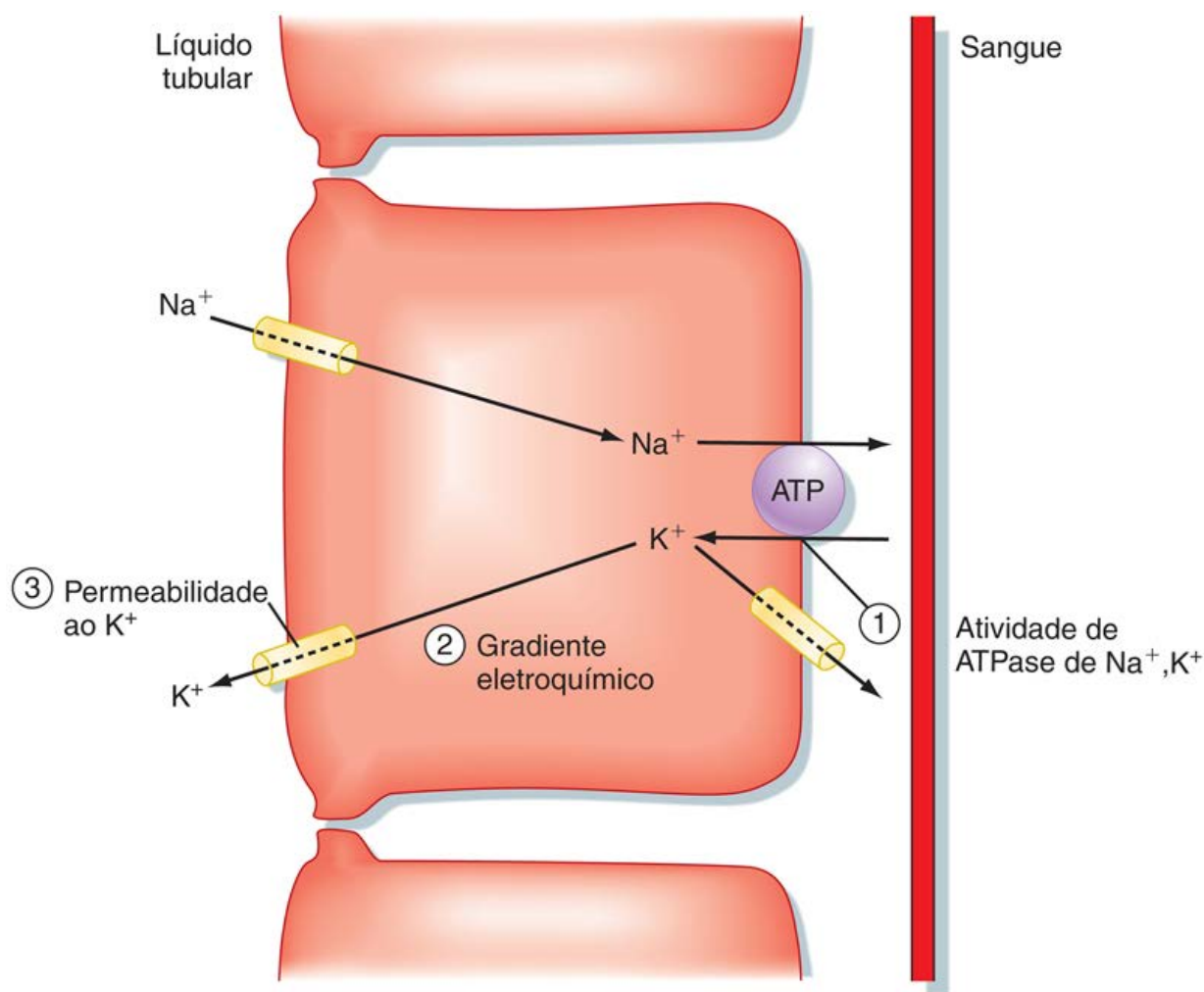


FIG. 36.6 Mecanismo celular de secreção de K^+ pelas células principais. Os números indicam onde a secreção de K^+ é regulada. 1, ATPase de Na^+/K^+ ; 2, gradiente eletroquímico de K^+ ao longo da membrana apical; 3, permeabilidade da membrana apical ao K^+ .



Na clínica

Em indivíduos com doença renal avançada, os rins não conseguem eliminar do corpo o K^+ ingerido, por isso a $[K^+]$ no plasma aumenta. A resultante hipercalemia diminui o potencial de membrana de repouso (i.e., a voltagem se torna menos negativa) e esse potencial reduzido diminui a excitabilidade dos neurônios, células cardíacas e células musculares via inativação dos canais de Na^+ rápidos, o que é decisivo para a fase de despolarização do potencial de ação (Fig. 36.1). Elevações rápidas e intensas na $[K^+]$ plasmática podem levar a parada cardíaca e morte. Por outro lado, em pacientes que tomam diuréticos para hipertensão, a excreção urinária de K^+ muitas vezes excede a ingesta dietética de K^+ . Do mesmo modo, o equilíbrio de K^+ é negativo e há desenvolvimento de hipocalemia. Esse declínio na $[K^+]$ extracelular hiperpolariza a membrana celular em repouso (i.e., a voltagem se torna mais negativa) e diminui a excitabilidade dos neurônios, células cardíacas e células musculares. A hipocalemia grave pode levar a paralisia, arritmias cardíacas e morte. A hipocalemia também pode comprometer a capacidade dos rins de concentrar a urina e estimular a produção renal de NH_4^+ , afetando, assim, o equilíbrio acidobásico (Cap. 37); portanto a manutenção de uma alta $[K^+]$ intracelular, baixa $[K^+]$ extracelular e elevado gradiente de $[K^+]$ ao longo das membranas celulares é essencial para diversas funções celulares.

As células α -intercaladas reabsorvem K^+ por uma ATPase de H^+/K^+ , mecanismo de transporte (HKA) localizado na membrana apical (Fig. 36.5B). Esse transportador medeia a captação de K^+ ao longo da membrana plasmática apical em

troca de H^+ . A saída de K^+ das células intercaladas e sua entrada no sangue é mediada por um canal de K^+ . A reabsorção de K^+ é ativada por uma dieta pobre em K^+ .

Regulação da Secreção de K^+ pelo Túbulo Distal e pelo Ducto Coletor

A regulação da excreção de K^+ é feita principalmente por meio de alterações na secreção de K^+ pelas células principais do segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. A $[K^+]$ plasmática e a aldosterona são os principais reguladores fisiológicos da secreção de K^+ . A ingestão de uma refeição rica em K^+ também estimula a excreção renal de K^+ por um mecanismo envolvendo outro mecanismo desconhecido dependente do intestino. A arginina vasopressina (AVP) também estimula a secreção de K^+ , contudo é menos importante do que a $[K^+]$ plasmática e a aldosterona. Outros fatores, incluindo a taxa de fluxo do líquido tubular e o equilíbrio acidobásico, influenciam a secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. Entretanto não são mecanismos homeostáticos, porque perturbam o equilíbrio do K^+ (Quadro 36.2).

Quadro 36.2 Principais Fatores e Hormônios que Influenciam a Excreção de K^+

Fisiológicos: mantêm o equilíbrio de K^+ constante

$[K^+]$ plasmática
Aldosterona
AVP

Fisiopatológicos: deslocam o equilíbrio de K^+

Taxa de fluxo do líquido tubular
Distúrbios acidobásicos
Glicocorticoides

$[K^+]$ Plasmática

A $[K^+]$ plasmática é um importante determinante da secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. A hipercalemia (p. ex., resultante de uma dieta com alto teor de K^+ ou de rabdomiólise) estimula a secreção de K^+ em questão de minutos. Vários mecanismos estão envolvidos. Primeiro, a hipercalemia estimula a ATPase de Na^+/K^+ e, assim, aumenta a captação de K^+ ao longo da membrana basolateral. Esta captação eleva a $[K^+]$ intracelular e aumenta a força motriz eletroquímica para a saída de K^+ ao longo da membrana apical. Em segundo lugar, a hipercalemia também aumenta a permeabilidade da membrana apical ao K^+ . Em terceiro lugar, a hipercalemia estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal, que, como será discutido adiante, atua de modo sinérgico com a $[K^+]$ plasmática, estimulando a secreção de K^+ . Em quarto lugar, a hipercalemia também aumenta a taxa de fluxo de líquido tubular, que, como discutido adiante, estimula a secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor.

A hipocalemia (p. ex., causada por uma dieta pobre em K^+ ou pela perda de K^+ no líquido da diarreia) diminui a secreção de K^+ por meio das ações opostas àquelas descritas para a hipercalemia. Assim, a hipocalemia inibe a ATPase de Na^+/K^+ , diminui a força motriz eletroquímica para o efluxo de K^+ ao longo da membrana apical, além de reduzir a permeabilidade da membrana apical ao K^+ e os níveis plasmáticos de aldosterona.



Na clínica

A hipocalemia crônica ($[K^+]$ plasmática $< 3,5$ mEq/L) é mais frequente em pacientes que recebem diuréticos para hipertensão. A hipercalemia também ocorre em pacientes que vomitam, naqueles que são submetidos à sucção nasogástrica, em indivíduos com diarreia, em pessoas que abusam de laxantes ou naqueles com hiperaldosteronismo. A hipocalemia ocorre porque a excreção de K^+ pelos rins excede a ingestão dietética de K^+ . O vômito, a sucção nasogástrica, os diuréticos e a diarreia podem, todos, diminuir o volume de LEC (VLEC), e isto, por sua vez, estimula a secreção de aldosterona (Cap. 35). Como a aldosterona estimula a secreção de K^+ pelos rins, sua ação contribui para o desenvolvimento de hipocalemia.

A hipercalemia crônica ($[K^+]$ plasmática > 5 mEq/L) é mais frequente em indivíduos com fluxo urinário reduzido, níveis plasmáticos de aldosterona diminuídos e doença renal em que a taxa de filtração glomerular (TFG) caia abaixo de 20% do normal. Nesses indivíduos, a hipercalemia é consequência de a excreção de K^+ pelos rins ser menor do que a ingestão dietética de K^+ . As causas menos comuns de hipercalemia são observadas em indivíduos com deficiências na secreção de insulina, epinefrina e aldosterona, ou em pessoas com acidose metabólica decorrente de ácidos inorgânicos.

Aldosterona

Níveis plasmáticos de aldosterona cronicamente elevados (i.e., ≥ 24 horas) aumentam a secreção de K^+ pelas células principais localizadas no segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor (i.e., néfrons distais sensíveis à aldosterona [NDAS]) mediante cinco mecanismos (Fig. 36.7): (1) aumentando a quantidade de ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral; (2) aumentando a expressão de canal de Na^+ epitelial (ENaC) na membrana da célula epitelial; (3) elevando os níveis de SGK1 (quinase sérica estimulada por glicocorticoide), o que, por sua vez, também aumenta a expressão de ENaC na membrana apical e ativa os canais de K^+ ; (4) estimulando CAP1 (protease ativadora de canal, também chamada prostatina), que ativa diretamente a ENaC; e (5) estimulando a permeabilidade da membrana apical ao K^+ . A aldosterona aumenta a permeabilidade da membrana apical ao K^+ ao aumentar o número de canais de K^+ presentes na membrana; entretanto os mecanismos celulares envolvidos nessa resposta não são totalmente conhecidos. A expressão aumentada de ATPase de Na^+/K^+ facilita a captação de K^+ ao longo da membrana basolateral para dentro das células e, desse modo, eleva a $[K^+]$ intracelular. O aumento do número e da atividade dos canais de Na^+ intensifica a entrada de Na^+ na célula a partir do líquido tubular, um efeito que despolariza a voltagem da membrana apical. A despolarização da membrana apical e a $[K^+]$ intracelular elevada aumentam a força motriz eletroquímica para secreção de K^+ da célula para dentro do líquido tubular. Em conjunto, essas ações aumentam a captação de K^+ para dentro da célula ao longo da membrana basolateral e intensificam a saída de K^+ da célula pela membrana apical. A secreção de aldosterona é aumentada pela hipercalemia e pela angiotensina II (após a ativação do sistema renina-angiotensina). A secreção de aldosterona é diminuída pela hipocalemia e pelos peptídeos natriuréticos liberados do coração.

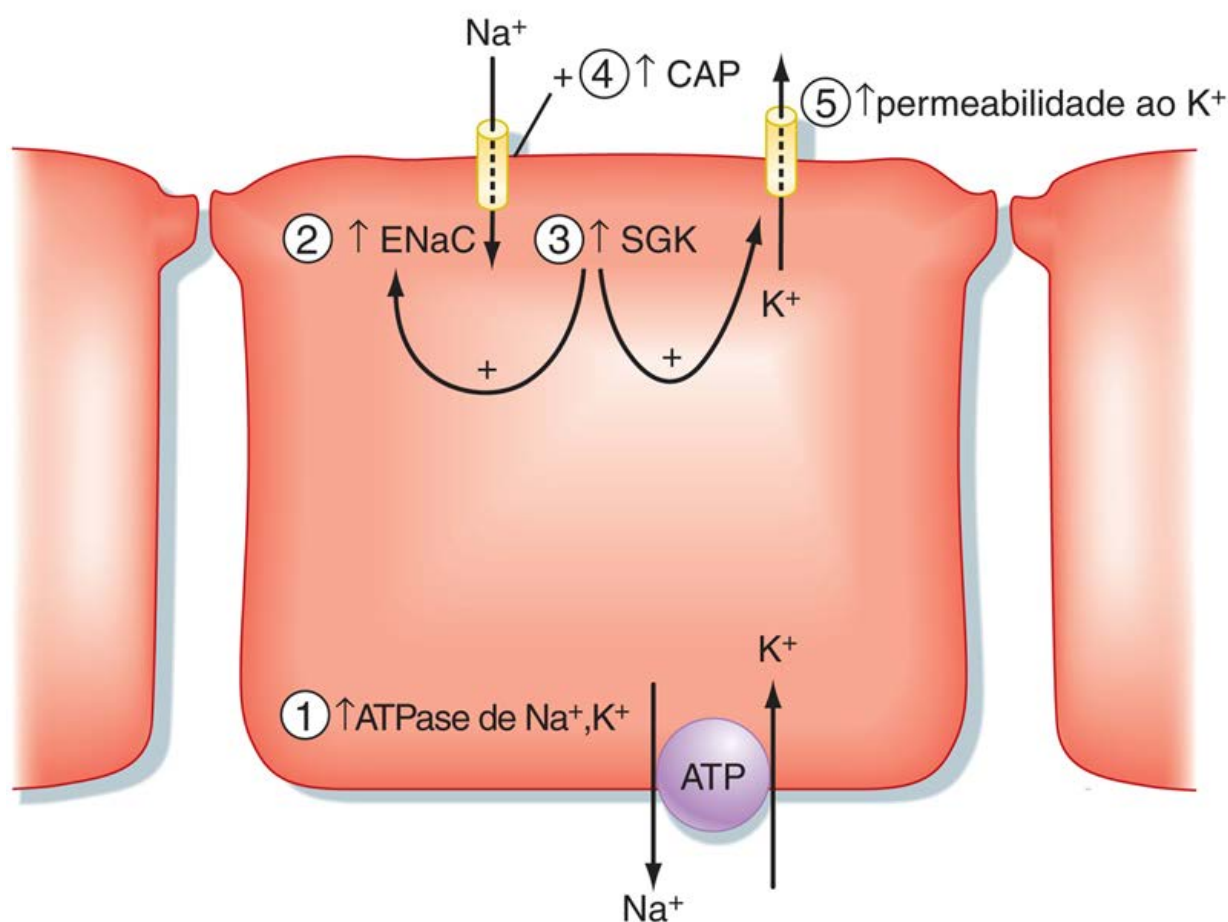


FIG. 36.7 Efeitos da aldosterona sobre a secreção de K^+ pelas células principais no segmento posterior do túbulo distal e do ducto coletor. Os números se referem aos cinco efeitos da aldosterona discutidos no texto.

Embora um aumento agudo (p. ex., em questão de horas) nos níveis de aldosterona eleve a atividade da ATPase de Na^+/K^+ , a excreção de K^+ não aumenta imediatamente. A razão para isso está relacionada com o efeito da aldosterona sobre a reabsorção de Na^+ e o fluxo tubular. A aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ e água e, assim, diminui o fluxo tubular. A redução no fluxo, por sua vez, diminui a secreção de K^+ (como será discutido em maiores detalhes adiante), entretanto a estimulação crônica da reabsorção de Na^+ aumenta o VLEC e, assim, normaliza o fluxo tubular. Essas ações possibilitam um efeito estimulatório direto da aldosterona sobre o NDAS para aumentar a excreção de K^+ .

AVP

Embora a AVP não afete a excreção urinária de K^+ , este hormônio promove secreção de K^+ pelo NDAS (Fig. 36.8). A AVP aumenta a força motriz eletroquímica para saída de K^+ ao longo da membrana apical das células principais por meio da estimulação da captação de Na^+ ao longo da membrana apical dessas células. A captação aumentada de Na^+ diminui a

diferença de potencial elétrico ao longo da membrana apical (i.e., o interior da célula se torna menos negativamente carregado). Apesar desse efeito, a AVP não modifica a secreção de K^+ por esses segmentos do néfron. O motivo disso está relacionado com o efeito da AVP sobre o fluxo de líquido tubular. A AVP diminui o fluxo de líquido tubular por meio da estimulação da reabsorção de água. A diminuição do fluxo tubular, por sua vez, reduz a secreção de K^+ (explicado adiante). O efeito inibitório do fluxo diminuído de líquido tubular compensa o efeito estimulatório da AVP sobre a força motriz eletroquímica para saída de K^+ ao longo da membrana apical (Fig. 36.8). Se a AVP não aumentou o gradiente eletroquímico favorável à secreção de K^+ , então a excreção urinária de K^+ cairá, visto que os níveis de AVP terão aumentado e as taxas de fluxo urinário terão diminuído. o equilíbrio de K^+ , portanto, seria alterado em resposta às alterações no equilíbrio hídrico. Assim, os efeitos da AVP sobre a força motriz eletroquímica para saída de K^+ ao longo da membrana apical e sobre o fluxo tubular permitem que a excreção urinária de K^+ seja mantida constante, apesar das amplas flutuações na excreção de água.

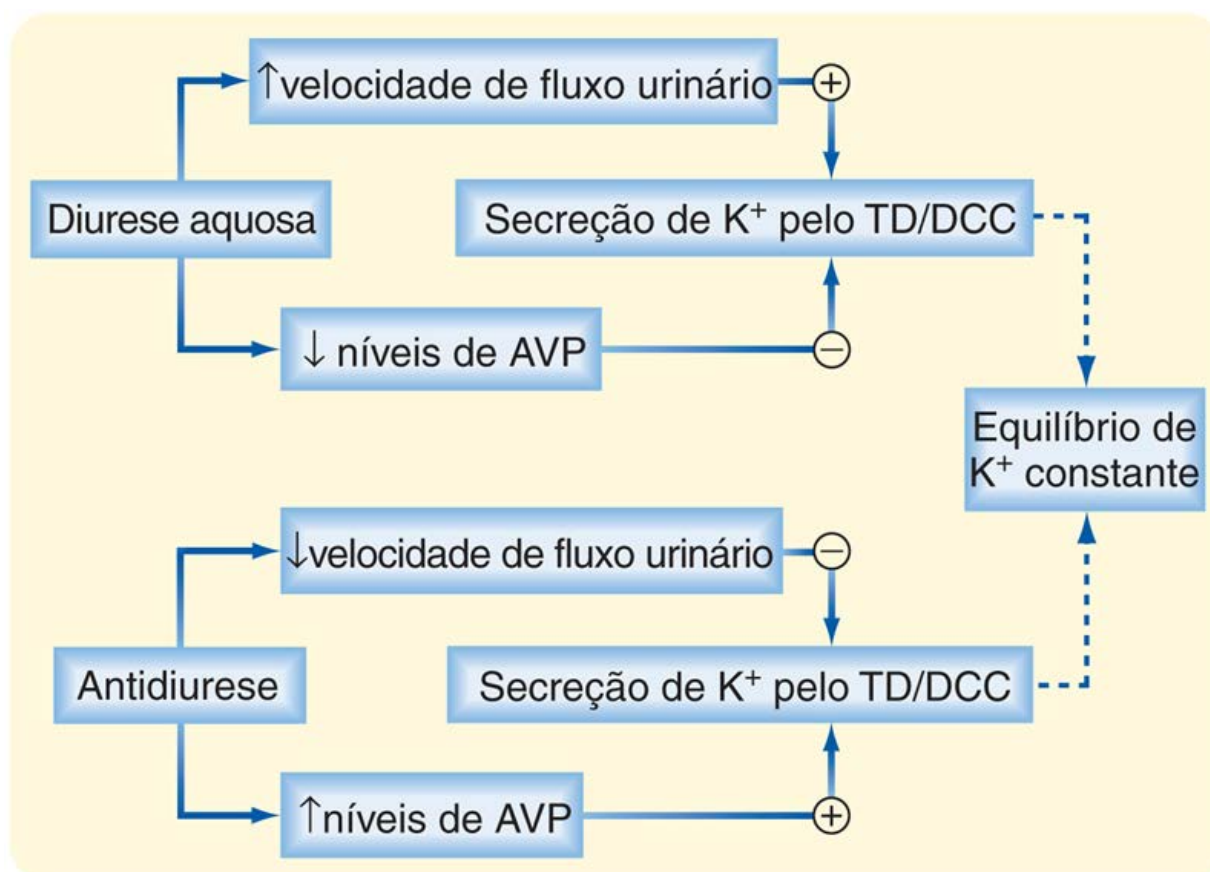


FIG. 36.8 Efeitos opostos da AVP e do fluxo urinário sobre a secreção de K^+ pelo NDAS. A secreção de K^+ é estimulada por um aumento na velocidade do fluxo urinário e reduzida por uma queda dos níveis de AVP. Em contraste, a secreção de K^+ é diminuída pela diminuição da velocidade do fluxo urinário e aumentada pela elevação dos níveis de AVP. Como os efeitos do fluxo e da AVP são opostos entre si, a secreção líquida de K^+ não é afetada pela diurese aquosa nem pelos anti-diuréticos.

Fatores que Perturbam a Excreção de K^+

A $[K^+]$ plasmática, a aldosterona e a AVP exercem importantes papéis na regulação do equilíbrio de K^+ , entretanto os fatores e hormônios discutidos a seguir perturbam o equilíbrio do K^+ (Quadro 36.2).

Fluxo de Líquido Tubular

Uma elevação no fluxo de líquido tubular (p. ex., com o tratamento diurético, com a expansão do VLEC) estimula a secreção de K^+ em questão de minutos, enquanto uma queda (p. ex., contração do VLEC causada por hemorragia, vômito grave ou diarreia) diminui a secreção de K^+ pelos segmentos posteriores do NDAS. Incrementos no fluxo de líquido tubular são mais efetivos para estimular a secreção de K^+ , conforme a ingestão dietética de K^+ aumenta. Estudos recentes sobre os cílios primários nas células principais esclareceram alguns mecanismos pelos quais o fluxo aumentado estimula a secreção de K^+ (Fig. 36.9). O fluxo aumentado inclina os cílios primários nas células principais e isso ativa o complexo de canais condutores de Ca^{++} PKD1/PKD2, permitindo a entrada de mais Ca^{++} nas células principais e aumentando a $[Ca^{++}]$ intracelular. O aumento na $[Ca^{++}]$ ativa os canais de K^+ BK presentes na membrana plasmática apical, elevando, assim, a secreção de K^+ pela célula no líquido tubular. O fluxo aumentado também pode estimular a secreção de K^+ por outros mecanismos. Conforme o fluxo aumenta, como ocorre após a administração de diuréticos ou como resultado de um

aumento no VLEC, o mesmo ocorre com a $[Na^+]$ no líquido tubular. Esse aumento na $[Na^+]$ facilita a entrada de Na^+ ao longo da membrana apical das células do NDAS, diminuindo o potencial de membrana negativo interno da célula. Essa despolarização do potencial de membrana celular aumenta a força motriz eletroquímica que promove secreção de K^+ ao longo da membrana celular apical e para dentro do líquido tubular. Em adição, a captação aumentada de Na^+ para dentro das células ativa a ATPase de Na^+/K^+ na membrana basolateral, aumentando a captação de K^+ ao longo da membrana basolateral e, conseqüentemente, elevando a $[K^+]$. É importante notar, no entanto, que um aumento na taxa de fluxo durante a diurese aquosa não influencia significativamente a excreção de K^+ , mais provavelmente porque, durante a diurese aquosa, a $[Na^+]$ de líquido tubular não aumenta com o aumento do fluxo.

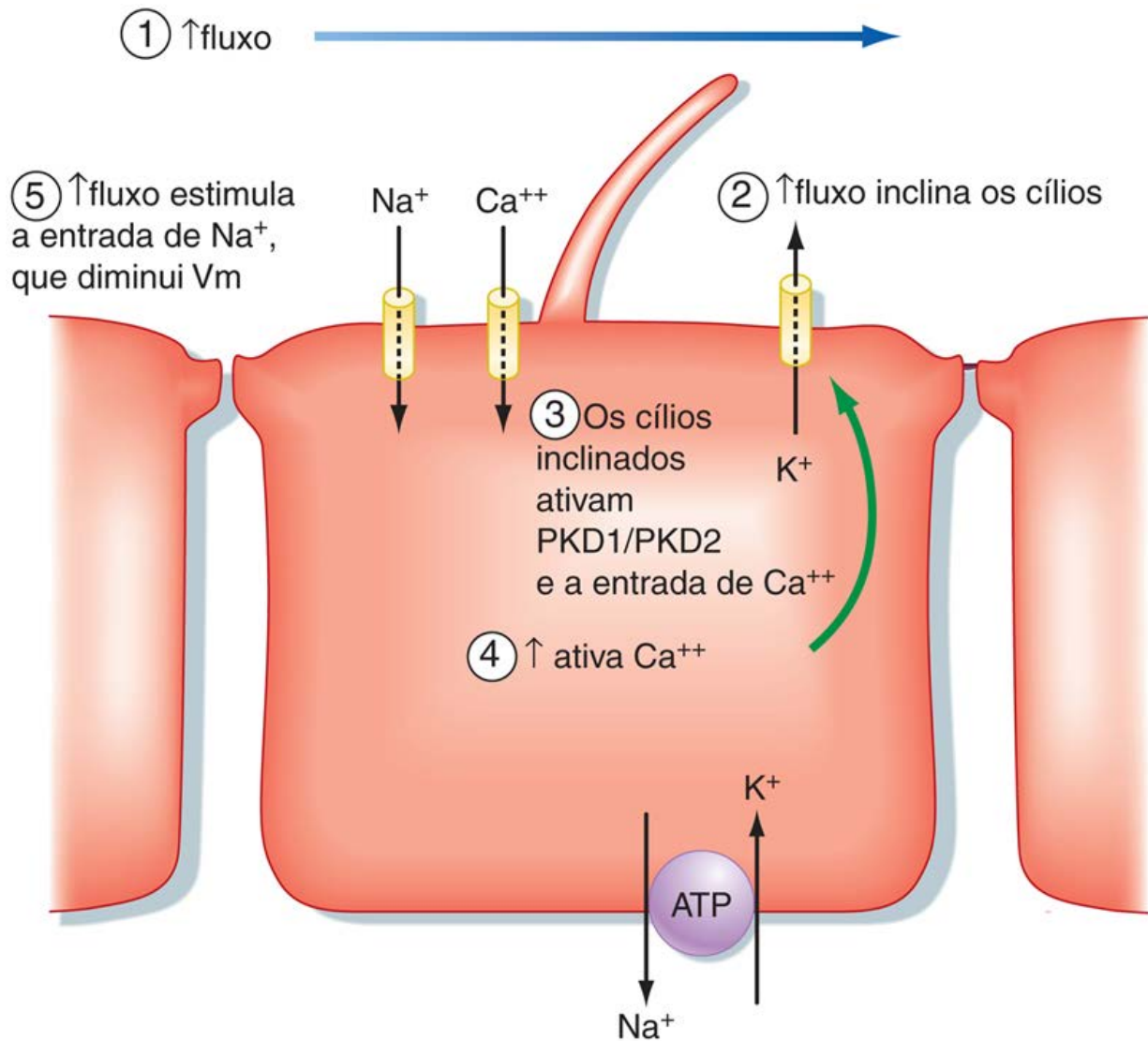


FIG. 36.9 Mecanismo celular pelo qual um aumento na velocidade de fluxo do líquido tubular estimula a secreção de K^+ pelas células principais. Veja detalhes no texto.

Equilíbrio Acidobásico

Outro fator que modula a secreção de K^+ é a $[H^+]$ do LEC. As alterações agudas (que ocorrem em minutos a horas) no pH do plasma influenciam a secreção de K^+ pelo NDAS. A alcalose (i.e., pH plasmático acima do normal) aumenta a secreção de K^+ , enquanto a acidose (i.e., pH plasmático abaixo do normal) a diminui. Uma acidose aguda reduz a secreção de K^+ por meio de dois mecanismos: (1) inibindo a ATPase de Na^+/K^+ e, assim, diminuindo a $[K^+]$ celular e a força motriz eletroquímica para saída de K^+ pela membrana apical; e (2) diminuindo a permeabilidade da membrana apical ao K^+ . A alcalose exerce o efeito oposto.

O efeito da acidose metabólica sobre a excreção de K^+ depende do tempo. Como já notado e ilustrado na [Figura 36.10](#), a acidose metabólica aguda diminui a excreção de K^+ ; entretanto, quando a acidose metabólica dura vários dias, a excreção urinária de K^+ é estimulada ([Fig. 36.10](#)). Isso ocorre porque a acidose metabólica crônica diminui a reabsorção de água e solutos (p. ex., $NaCl$) pelo túbulo proximal, via inibição da ATPase de Na^+/K^+ . Então, o fluxo de líquido tubular aumenta ao longo do NDAS. A inibição da reabsorção de água e $NaCl$ pelo túbulo proximal também diminui o VLEC e, assim, estimula a secreção de aldosterona. Além disso, a acidose crônica causada pelos ácidos inorgânicos aumenta a $[K^+]$ plasmática, o que estimula a secreção de aldosterona. A elevação do fluxo de líquido tubular, da $[K^+]$ plasmática e dos níveis de aldosterona

compensa os efeitos da acidose sobre a $[K^+]$ celular e a permeabilidade da membrana apical, havendo elevação da secreção de K^+ . Dessa forma, a acidose metabólica pode inibir ou estimular a excreção de K^+ , dependendo da duração da perturbação. Conforme observado, a alcalose metabólica aguda estimula a secreção de K^+ . A alcalose metabólica crônica, especialmente em associação com a contração do VLEC, aumenta de forma significativa a excreção renal de K^+ devido aos aumentados níveis de aldosterona associados.

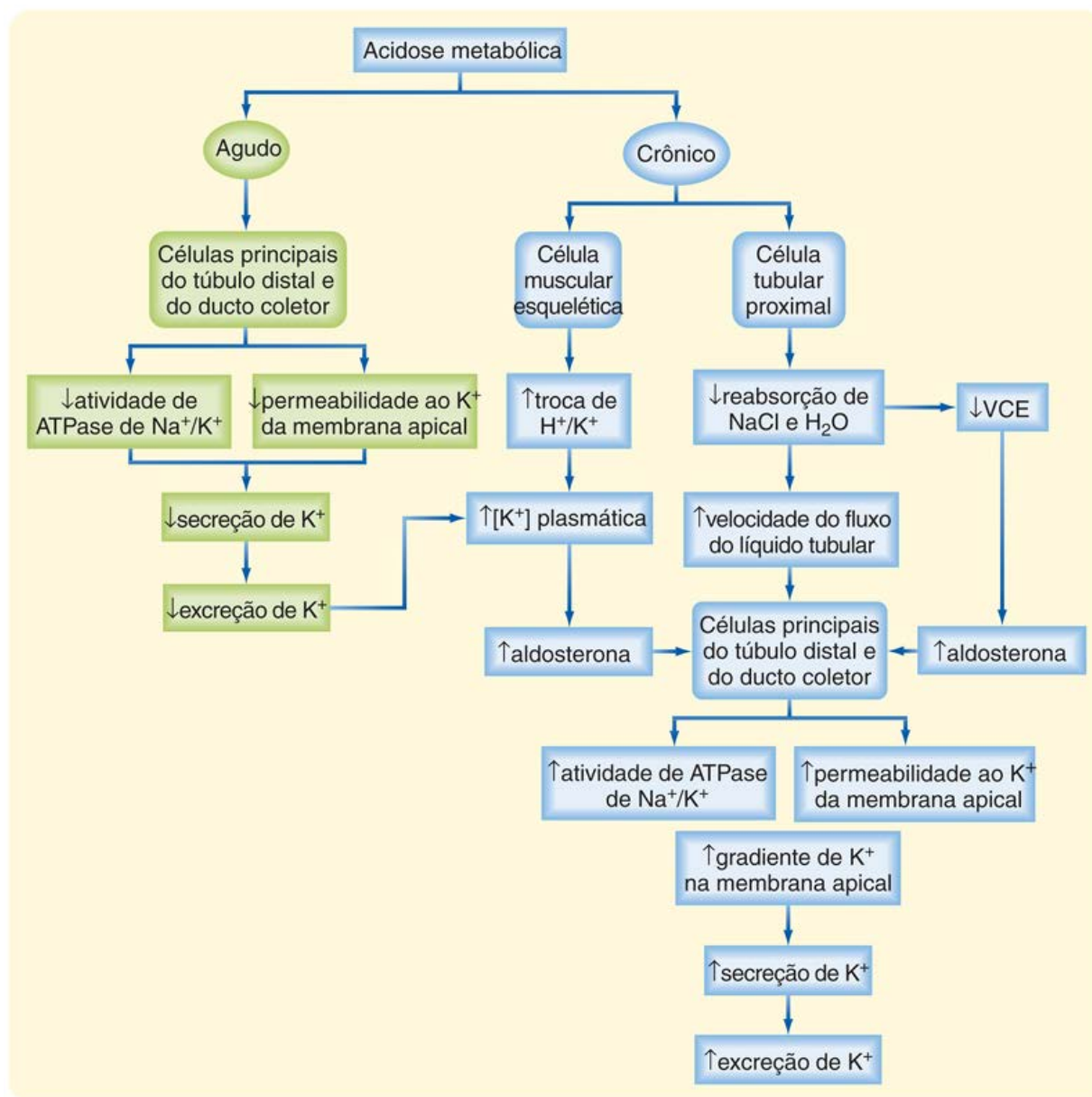


FIG. 36.10 Efeito agudo versus crônico da acidose metabólica sobre a excreção de K^+ . Veja detalhes no texto. VCE, volume circulante efetivo.



Ao nível celular

ROMK é o canal primário localizado na membrana apical das células principais, mediador da secreção de K^+ . Quatro subunidades ROMK constituem um único canal. Ademais, o canal de K^+ BK, que é ativado pela elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular, também é expresso na membrana apical. O canal BK medeia o aumento dependente do fluxo da secreção de K^+ , discutido anteriormente. É interessante notar que o knockout do gene *KCNJ1* (ROMK) causa aumento na excreção de $NaCl$ e K^+ pelos rins, levando à diminuição do VLEC e à hipocalemia. Embora esse efeito seja algo desconcertante, é preciso notar que o ROMK também é expresso na membrana apical do ramo ascendente espesso (RAE) da alça de Henle, onde exerce papel muito importante na reciclagem de K^+ ao longo da membrana apical – um efeito decisivo para a operação do simportador de $K^+/2Cl^-$ (Fig. 36.7). Na ausência de ROMK, a reabsorção de $NaCl$ pelo RAE é diminuída, levando à perda de $NaCl$ na urina. A diminuição da reabsorção de $NaCl$ pelo RAE também diminui a voltagem luminal transepitelial positiva, que constitui a força motriz para reabsorção de K^+ por esse segmento do néfron. Assim, a

diminuição da reabsorção paracelular de K^+ pelo RAE aumenta a excreção urinária de K^+ até quando o ducto coletor cortical não consegue secretar a quantidade normal de K^+ devido à falta de canais ROMK. O ducto coletor cortical, porém, secreta K^+ mesmo em camundongos knockout de ROMK, via canais de K^+ BK dependentes de Ca^{++} e fluxo expressos na membrana apical das células principais.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides aumentam a excreção urinária de K^+ . Este efeito é mediado, em parte, por um aumento na TFG, que então aumenta a taxa de fluxo urinário, um potente estímulo para a excreção de K^+ , e pela estimulação da atividade de SGK1 (ver anteriormente).

Como discutido, a taxa de excreção urinária de K^+ frequentemente é determinada por alterações simultâneas nos níveis hormonais, equilíbrio acidobásico ou taxa de fluxo do líquido tubular (Tabela 36.1). O poderoso efeito do fluxo muitas vezes intensifica ou se opõe à resposta do NDAS aos hormônios e às alterações no equilíbrio acidobásico. Essa interação pode ser benéfica no caso da hipercalemia, em que o aumento no fluxo aumenta a excreção de K^+ e, desse modo, restaura a homeostasia do K^+ . Essa interação, no entanto, também pode ser detrimental, como no caso da alcalose, em que mudanças no fluxo e no estado acidobásico alteram a homeostasia do K^+ .

Tabela 36.1

Efeitos de Hormônios e Outros Fatores sobre a Secreção de K^+ pelo Túbulo Distal e pelo Ducto Coletor e Sobre a Excreção Urinária de K^+

Condição	Efeito	Fluxo de Líquido Tubular	Excreção Urinária
Hipercalemia	Aumenta	Aumenta	Aumenta
Aldosterona			
Aguda	Aumenta	Diminui	Não altera
Crônica	Aumenta	Não altera	Aumenta
Glicocorticoides	Aumenta	Aumenta	Aumenta
AVP	Aumenta	Diminui	Não altera
Acidose			
Aguda	Diminui	Não altera	Diminui
Crônica	Diminui	Aumento amplo	Aumenta
Alcalose	Aumenta	Aumenta	Aumenta amplamente

Modificado de Field MJ et al. In Narins R (ed). Textbook of Nephrology: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1994.

Visão Geral da Homeostasia do Cálcio e do Fósforo Inorgânico

O Ca^{++} e o fósforo inorgânico (Pi^a) são íons multivalentes que atendem a muitas funções complexas e vitais. O Ca^{++} é um importante cofator em numerosas reações enzimáticas, atuando como mensageiro secundário essencial em muitas vias sinalizadoras. Exerce papel importante na transdução neural, coagulação sanguínea e contração muscular, além de ser um componente essencial da matriz extracelular, cartilagem, dentes e ossos. O Pi , assim como o Ca^{++} , é um componente essencial dos ossos. O Pi é fundamental para os processos metabólicos, incluindo a formação de trifosfato de adenosina (ATP), além de ser um importante componente de nucleotídeos, nucleosídeos e fosfolípidos. A fosforilação de proteínas é um mecanismo de sinalização celular importante e o Pi é um tampão necessário nas células, no plasma e na urina.



Ao nível celular

Os mecanismos celulares pelos quais as alterações no conteúdo de K^+ da dieta e no equilíbrio acidobásico regulam a secreção de K^+ pelo segmento anterior do NDAS foram elucidados recentemente. Uma ingestão elevada de K^+ aumenta a secreção de K^+ mediante vários mecanismos, todos relacionados à $[K^+]$ sérica aumentada. A hipercalemia aumenta a atividade do canal ROMK na membrana plasmática apical das células principais. Ademais, a hipercalemia inibe a reabsorção de $NaCl$ e água pelo túbulo proximal, aumentando, assim, a taxa de fluxo no NDAS – um potente estímulo para a secreção de K^+ . A hipercalemia também aumenta a [aldosterona], que aumenta a secreção de K^+ por meio três mecanismos. Primeiro, a aldosterona eleva o número de canais de K^+ na membrana plasmática apical. Segundo, a aldosterona estimula a captação de K^+ ao longo da membrana basolateral ao promover o aumento do número de

bombas ATPase de Na^+/K^+ e, dessa forma, aumentar o gradiente eletroquímico que conduz a secreção de K^+ ao longo da membrana apical. Terceiro, a aldosterona aumenta o movimento de Na^+ ao longo da membrana apical, despolarizando a membrana plasmática apical e, assim, elevando o gradiente eletroquímico e promovendo secreção de K^+ . Uma dieta com baixo teor de K^+ reduz drasticamente a secreção de K^+ pelo NDAS ao promover o aumento da atividade de proteína tirosina quinase, a qual, por sua vez, faz os canais ROMK serem endocitados a partir da membrana plasmática apical, diminuindo a secreção de K^+ . A acidose diminui a secreção de K^+ , inibindo a atividade dos canais ROMK, enquanto a alcalose estimula a secreção de K^+ , aumentando a atividade do canal ROMK.

Em adultos, os rins exercem importantes funções na regulação do conteúdo corporal total de Ca^{++} e Pi por meio da excreção da quantidade de Ca^{++} e Pi absorvida pelo trato intestinal (o remodelamento ósseo normal resulta em ausência de adição líquida ou na liberação de Ca^{++} e Pi do osso). Se as concentrações plasmáticas de Ca^{++} e Pi declinarem substancialmente, a absorção intestinal, a reabsorção óssea (i.e., perda de Ca^{++} e Pi do osso) e a reabsorção tubular renal aumentam e normalizam as concentrações plasmáticas de Ca^{++} e Pi . Durante o crescimento e na gravidez, a absorção intestinal excede a excreção urinária e esses íons se acumulam nos tecidos e ossos fetais recém-formados. Em contrapartida, a osteopatia (p. ex., osteoporose) ou um declínio na massa corporal magra aumentam a perda urinária de Ca^{++} e Pi sem que haja alteração na absorção intestinal. Essas condições produzem uma perda líquida de Ca^{++} e Pi do corpo. Por fim, durante a insuficiência renal crônica há acúmulo de Pi no corpo porque a absorção pelo trato intestinal excede a excreção na urina, o que pode levar ao acúmulo de Pi no corpo e a alterações ósseas (Quadro NA CLÍNICA, discussão sobre insuficiência renal crônica).

Essa breve introdução revela que os rins, em conjunto com o trato GI e os ossos, exercem papel significativo na manutenção dos níveis plasmáticos de Ca^{++} e Pi , bem como no equilíbrio de Ca^{++} e Pi (Cap. 40). Do mesmo modo, esta seção do capítulo discute a manipulação do Ca^{++} e do Pi pelos rins, enfatizando os hormônios e fatores que regulam a excreção urinária.

Cálcio

Os processos celulares em que o Ca^{++} exerce papel relevante incluem formação óssea, divisão e crescimento celulares, coagulação sanguínea, acoplamento hormônio-resposta e acoplamento estímulo-resposta (p. ex., contração muscular, liberação de neurotransmissor). Quase 99% do Ca^{++} são armazenados nos ossos e dentes, com cerca de 1% sendo encontrado no LIC e 0,1% no LEC. A concentração total de Ca^{++} ($[\text{Ca}^{++}]$) no plasma é 10 mg/dL (2,5 mM ou 5 mEq/L) e seus valores normalmente são mantidos dentro de limites bastante estreitos. Em torno de 50% do Ca^{++} presente no plasma estão na forma ionizada; 40% estão ligados a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) e 10% estão formando complexos

com vários ânions, incluindo Pi , HCO_3^- , citrato e SO_4^{2-} (Fig. 36.11). O pH do plasma influencia essa distribuição (Fig. 36.12). A acidemia aumenta o percentual de Ca^{++} ionizado à custa do Ca^{++} ligado às proteínas, enquanto a alcalemia diminui o percentual de Ca^{++} ionizado, novamente por alterar o Ca^{++} ligado às proteínas. Indivíduos com alcalemia são suscetíveis à tetania (espasmos musculares tônicos), enquanto aqueles com acidemia são menos suscetíveis à tetania, mesmo quando os níveis plasmáticos de Ca^{++} totais estão reduzidos. O aumento na $[\text{H}^+]$ em pacientes com acidose

metabólica faz com que H^+ se ligue a proteínas plasmáticas, Pi , HCO_3^- e citrato e SO_4^{2-} , deslocando assim o Ca^{++} . Este deslocamento aumenta a concentração plasmática de Ca^{++} ionizado. Na alcalemia, a $[\text{H}^+]$ plasmática diminui. Alguns íons

H^+ se dissociam das proteínas plasmáticas, Pi , HCO_3^- , citrato e SO_4^{2-} em troca de Ca^{++} , diminuindo assim a concentração plasmática de Ca^{++} ionizado. Adicionalmente, a concentração plasmática de albumina também afeta a concentração plasmática de Ca^{++} ionizado.

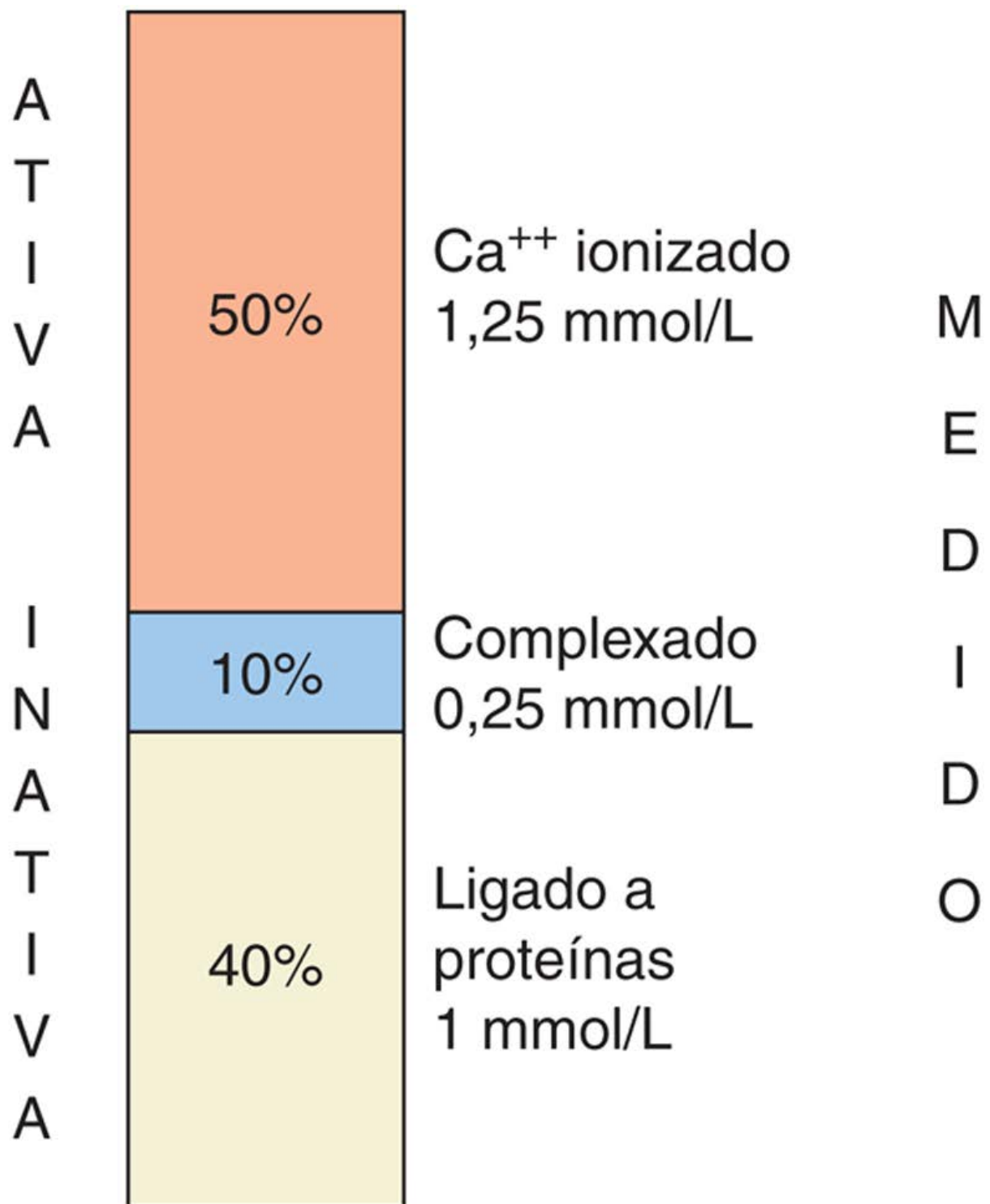


FIG. 36.11 Distribuição do Ca^{++} no plasma. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

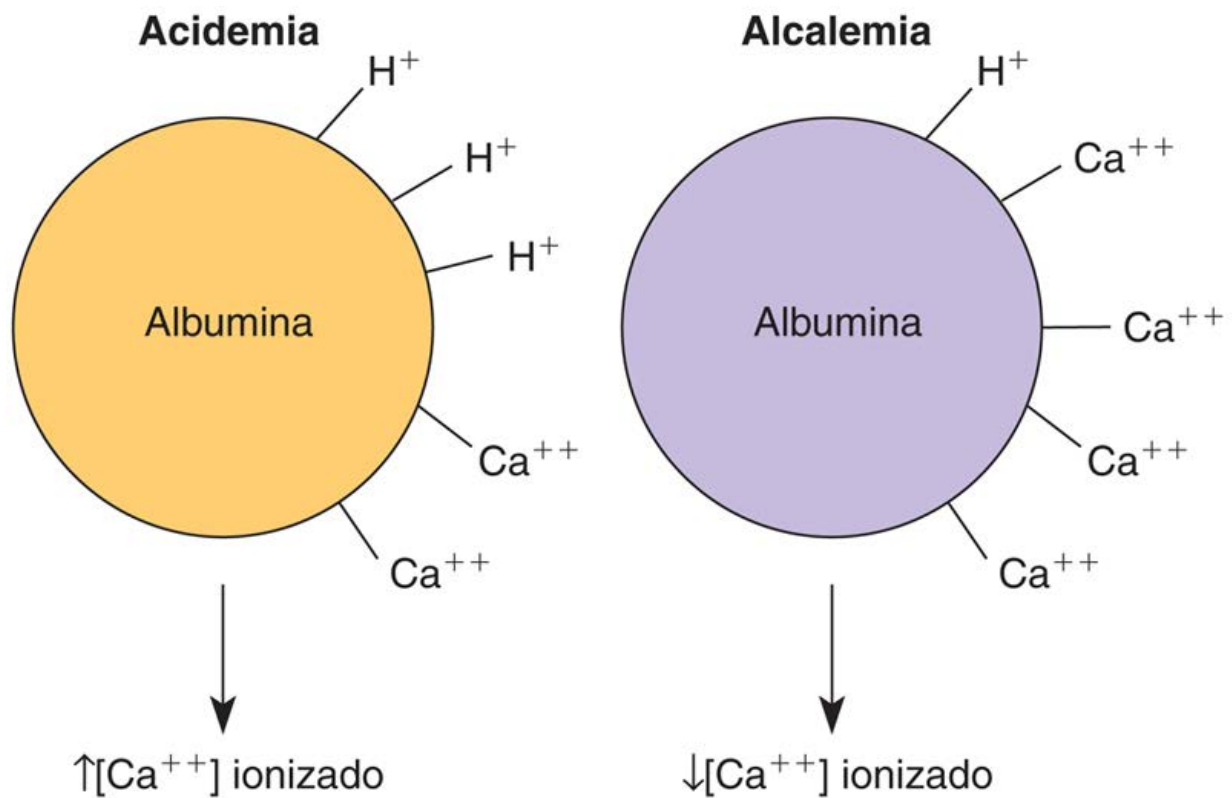


FIG. 36.12 Efeito do pH sobre a $[Ca^{++}]$ plasmática. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

A hipoalbuminemia aumenta a $[Ca^{++}]$ ionizada, enquanto a hiperalbuminemia diminui a $[Ca^{++}]$ ionizada no plasma. A $[Ca^{++}]$ plasmática total medida não reflete a $[Ca^{++}]$ ionizada total, que é uma medida fisiologicamente relevante da $[Ca^{++}]$ no plasma. Uma baixa $[Ca^{++}]$ ionizada no plasma (hipocalcemia) aumenta a excitabilidade do nervo e das células musculares, podendo levar à tetania hipocalcêmica. A tetania associada à hipocalcemia ocorre porque a hipocalcemia faz o potencial limiar se desviar para valores mais negativos (i.e., mais próximos da voltagem de membrana de repouso) (Fig. 36.13). Uma $[Ca^{++}]$ ionizada plasmática elevada (hipercalcemia) pode diminuir a excitabilidade neuromuscular ou produzir arritmias, letargia, desorientação e até morte.^b Esse efeito da hipercalcemia ocorre porque a elevada $[Ca^{++}]$ plasmática faz o potencial limiar se desviar para valores menos negativos (i.e., mais distantes da voltagem de membrana de repouso). A $[Ca^{++}]$ plasmática é regulada dentro de uma faixa bastante estreita, primariamente por paratormônio (PTH), calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), metabólito ativo da vitamina D₃ e Ca^{++} plasmático. Essa regulação será discutida adiante.

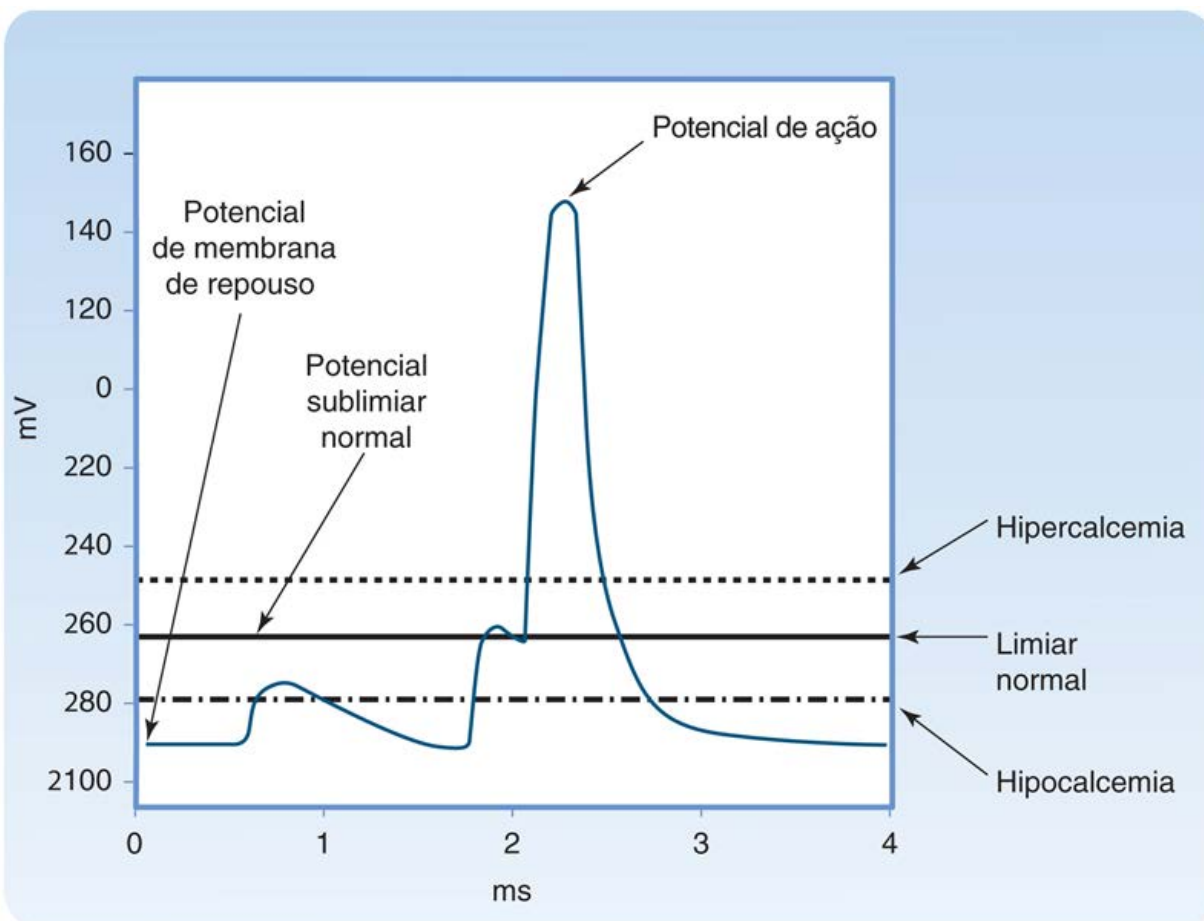


FIG. 36.13 Efeito do Ca^{2+} sobre a excitabilidade nervosa e muscular. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

Junto às células, o Ca^{2+} permanece no retículo endoplasmático e na mitocôndria, ou está ligado a proteínas; portanto a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular livre é muito baixa ($\approx 100 \text{ nM}$). O amplo gradiente de concentração para a $[\text{Ca}^{2+}]$ ao longo das membranas celulares é mantido por uma bomba de ATPase de Ca^{2+} (PMCa1b) presente em todas as células e por um trocador de $3\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) em algumas células.

Visão Geral da Homeostasia do Cálcio

A homeostasia do Ca^{2+} depende de dois fatores: (1) da quantidade total de Ca^{2+} no corpo; e (2) da distribuição do Ca^{2+} entre os ossos e o LEC. Os níveis corporais totais de Ca^{2+} são determinados pelas quantidades relativas de Ca^{2+} absorvidas pelo trato intestinal e excretadas pelos rins (Fig. 36.14). O trato intestinal absorve Ca^{2+} por meio de um mecanismo de transporte ativo mediado por transportador, o qual é estimulado pelo calcitriol, metabólito ativo da vitamina D3 produzido no túbulo proximal dos rins. A absorção líquida de Ca^{2+} pelo intestino normalmente é de 200 mg/dia, mas pode aumentar para 600 mg/dia com a elevação dos níveis de calcitriol. Em adultos, a excreção de Ca^{2+} pelos rins é igual à quantidade absorvida pelo trato GI (200 mg/dia) e muda em paralelo com a absorção intestinal. Assim, em adultos, o equilíbrio do Ca^{2+} é mantido porque a quantidade de Ca^{2+} ingerida com uma dieta mediana (1.000 mg/dia) é igual à quantidade perdida nas fezes (800 mg/dia, a quantidade que escapa da absorção pelo trato intestinal) mais a quantidade excretada na urina (200 mg/dia).

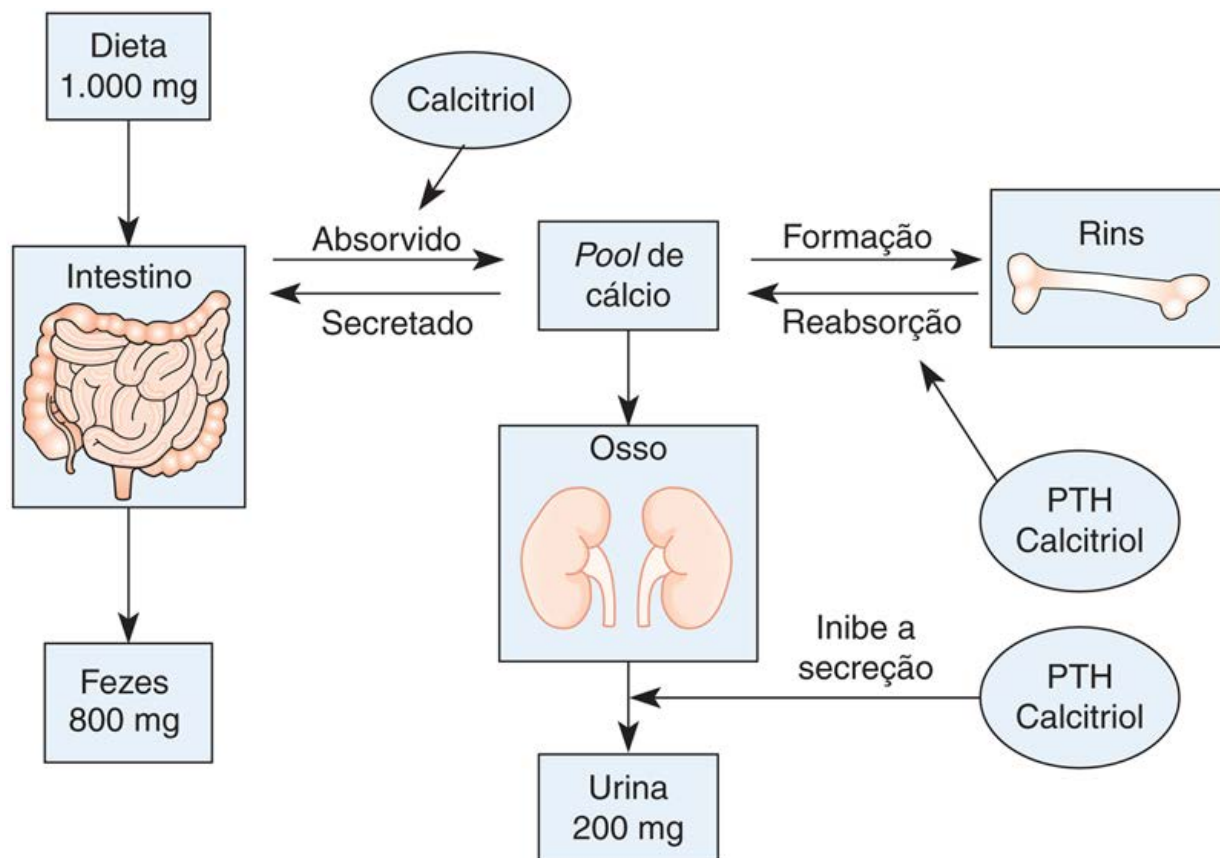


FIG. 36.14 Visão geral da homeostasia do Ca^{++} . PTH, paratormônio. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

O segundo fator que controla a homeostasia do Ca^{++} é a distribuição de Ca^{++} entre os ossos e o LEC (Fig. 36.14). Dois hormônios (PTH e calcitriol⁴) regulam a distribuição de Ca^{++} entre esses compartimentos e, desse modo, em conjunto com os rins, regulam a $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática. O PTH é secretado pelas glândulas paratireoides e sua secreção é estimulada pelo declínio na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática (i.e., hipocalcemia). O Ca^{++} plasmático é agonista do receptor sensor de cálcio (CaSR), que está localizado na membrana plasmática das células principais, nas glândulas paratireoides (discutido adiante). A hipercalcemia ativa o CaSR, o que diminui a liberação de PTH, enquanto a hipocalcemia reduz a atividade de CaSR, que, por sua vez, aumenta a liberação de PTH. O PTH eleva a $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática, (1) aumentando a reabsorção óssea, (2) aumentando a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal dos rins e (3) estimulando a produção de calcitriol, que, por sua vez, aumenta a absorção de Ca^{++} pelo trato intestinal e facilita a reabsorção óssea mediada pelo PTH. A produção de calcitriol nos rins é estimulada pela hipocalcemia e hipofosfatemia. O calcitriol aumenta a $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática, primariamente por meio da estimulação da absorção de Ca^{++} a partir do trato intestinal. Além disso, facilita a ação do PTH sobre os ossos e intensifica a reabsorção de Ca^{++} nos rins, ao promover aumento da expressão de proteínas de ligação e de transporte de Ca^{++} essenciais presentes nos rins (detalhes discutidos adiante). Ademais, a hipercalcemia ativa o CaSR no RAE da alça de Henle, inibindo a reabsorção de Ca^{++} neste segmento, com consequente aumento da excreção urinária de Ca^{++} e, desse modo, diminuição da $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática. A hipocalcemia exerce o efeito oposto. É importante ressaltar que a regulação da excreção de Ca^{++} pelos rins é uma das principais formas utilizadas pelo corpo para regular a $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática.



Na clínica

As condições que diminuem os níveis de PTH (i.e., hipoparatiroidismo subsequente à paratiroidectomia por adenoma) o fazem também com a $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática, e isso pode causar tetania hipocalcêmica (contrações musculares intermitentes). Nos casos graves, a tetania hipocalcêmica pode causar morte por asfixia. A hipercalcemia também pode causar arritmias cardíacas letais e excitabilidade neuromuscular diminuída. Do ponto de vista clínico, as causas mais comuns de hipercalcemia são o hiperparatiroidismo primário e a hipercalcemia associada à malignidade. O hiperparatiroidismo primário resulta mais frequentemente da superprodução de PTH causada por um tumor benigno das glândulas paratireoides. Por outro lado, a hipercalcemia associada à malignidade, que ocorre em 10-20% de todos os pacientes com câncer, é causada pela secreção do peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP), um hormônio similar ao PTH secretado por carcinomas em vários órgãos. Os níveis aumentados de PTH e PTHrP causam hipercalcemia e hipercalcúria.

Transporte de Cálcio ao Longo do Néfron

O Ca^{++} disponível para filtração glomerular consiste na fração ionizada e na quantidade complexada aos ânions, portanto cerca de 60% do Ca^{++} no plasma são disponibilizados para filtração glomerular. Normalmente, o néfron reabsorve 99% do Ca^{++} filtrado (Fig. 36.15), e túbulo proximal, cerca de 50-60% do Ca^{++} filtrado. Outros 15% são reabsorvidos na alça de Henle (principalmente na porção cortical do RAE), cerca de 10-15% são reabsorvidos pelo túbulo distal e menos de 1% é reabsorvido pelo ducto coletor. Aproximadamente 1% (200 mg/dia) é excretado na urina. Essa fração é igual à quantidade líquida absorvida diariamente pelo trato intestinal.

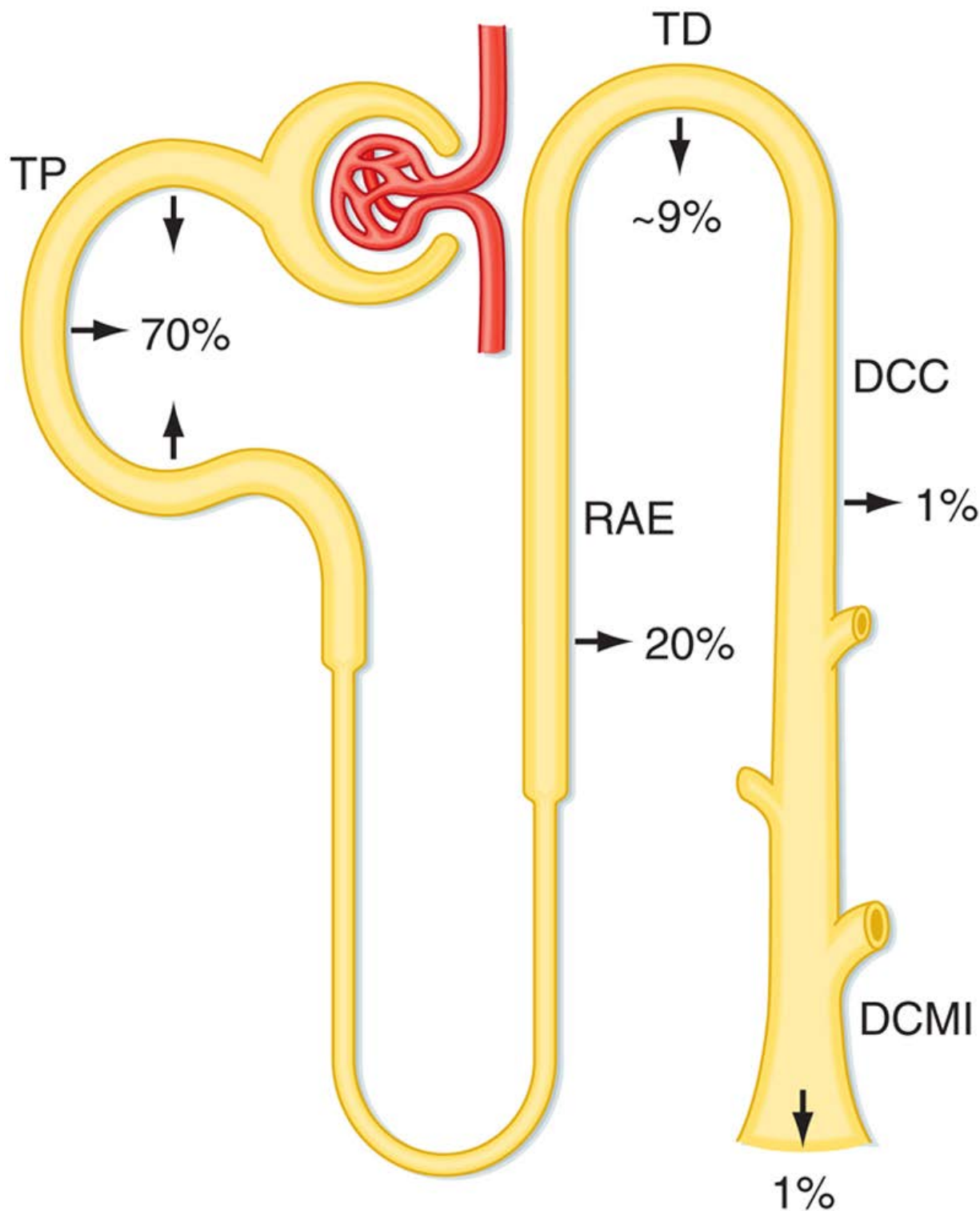


FIG. 36.15 Visão geral do transporte de Ca^{++} ao longo do néfron. Os percentuais se referem à quantidade de Ca^{++} filtrada reabsorvida por cada segmento. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; DCMI, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

A reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal ocorre primariamente pela via paracelular. Essa reabsorção paracelular passiva de Ca^{++} é conduzida pela voltagem transepitelial (V_{te}) lúmen-positiva ao longo da segunda metade do túbulo

proximal e por um gradiente de concentração favorável de Ca^{++} , ambos estabelecidos pela reabsorção transcelular de sódio e água na primeira metade do túbulo proximal (Cap. 34).

A reabsorção de Ca^{++} pela alça de Henle também ocorre primariamente pela via paracelular. Assim como no túbulo proximal, a reabsorção de Ca^{++} e a Na^+ no RAE ocorrem concomitantemente. Esses processos são paralelos devido ao significativo componente da reabsorção de Ca^{++} que ocorre mediante reabsorção paracelular passiva secundária à reabsorção de Na^+ geradora de V_{te} lúmen-positivo. Os diuréticos de alça inibem a reabsorção de Na^+ pelo RAE da alça de Henle e, ao fazê-lo, diminuem a magnitude do V_{te} lúmen-positivo (Cap. 34). Essa ação, por sua vez, inibe a reabsorção de Ca^{++} pela via paracelular. Assim, os diuréticos de alça são usados para aumentar a excreção renal de Ca^{++} em pacientes com hipercalcemia.



Ao nível celular

Mutações envolvendo a proteína de tight junction claudina-16 (CLDN16) diminuem a permeabilidade da via paracelular ao Ca^{++} e ao Mg^{++} , reduzindo o movimento reabsortivo difuso do Ca^{++} e do Mg^{++} por meio das tight junctions no RAE da alça de Henle. A hipercalcúria hipomagnesêmica familiar é causada por mutações na claudina-16, que é um componente da tight junction nas células do RAE. Esse distúrbio é caracterizado pela secreção aumentada de Ca^{++} e Mg^{++} decorrente da queda da reabsorção passiva desses íons ao longo da via paracelular no RAE. Os indivíduos afetados apresentam altos níveis de Ca^{++} na urina, o que leva à formação de cálculos (nefrolitíase).

No túbulo distal, onde a voltagem no lúmen tubular é eletricamente negativa em relação ao sangue, a reabsorção de Ca^{++} é totalmente ativa, porque o Ca^{++} é reabsorvido contra seu gradiente eletroquímico (Fig. 36.16). Assim, a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal é exclusivamente transcelular. O cálcio entra na célula através da membrana apical, via canais iônicos epiteliais Ca^{++} -permeáveis (TRPV5). Dentro da célula, o Ca^{++} se liga à calbindina-D28K. O complexo calbindina- Ca^{++} transporta Ca^{++} ao longo da célula e o distribui à membrana basolateral, onde o Ca^{++} é expelido da célula primariamente pelo antiportador $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{++}$ (NCX1). Entretanto a isoforma 1b da ATPase de Ca^{++} presente na membrana plasmática (PMCA1b) também pode contribuir. A excreção urinária de Na^+ e o Ca^{++} geralmente são alterados concomitantemente, entretanto a excreção desses íons nem sempre ocorre de forma paralela, porque a reabsorção de Ca^{++} e a de Na^+ pelo túbulo distal são independentes e diferencialmente reguladas. Por exemplo, os diuréticos tiazida inibem a reabsorção de Na^+ pelo túbulo distal e estimulam a reabsorção de Ca^{++} por este segmento. Do mesmo modo, os efeitos líquidos dos diuréticos tiazida consistem em aumentar a excreção urinária de Na^+ e diminuir a excreção urinária de Ca^{++} . Como os diuréticos tiazida diminuem a excreção urinária de Ca^{++} , muitas vezes são administrados para diminuir a $[\text{Ca}^{++}]$ na urina de indivíduos que produzem cálculos renais contendo Ca^{++} .

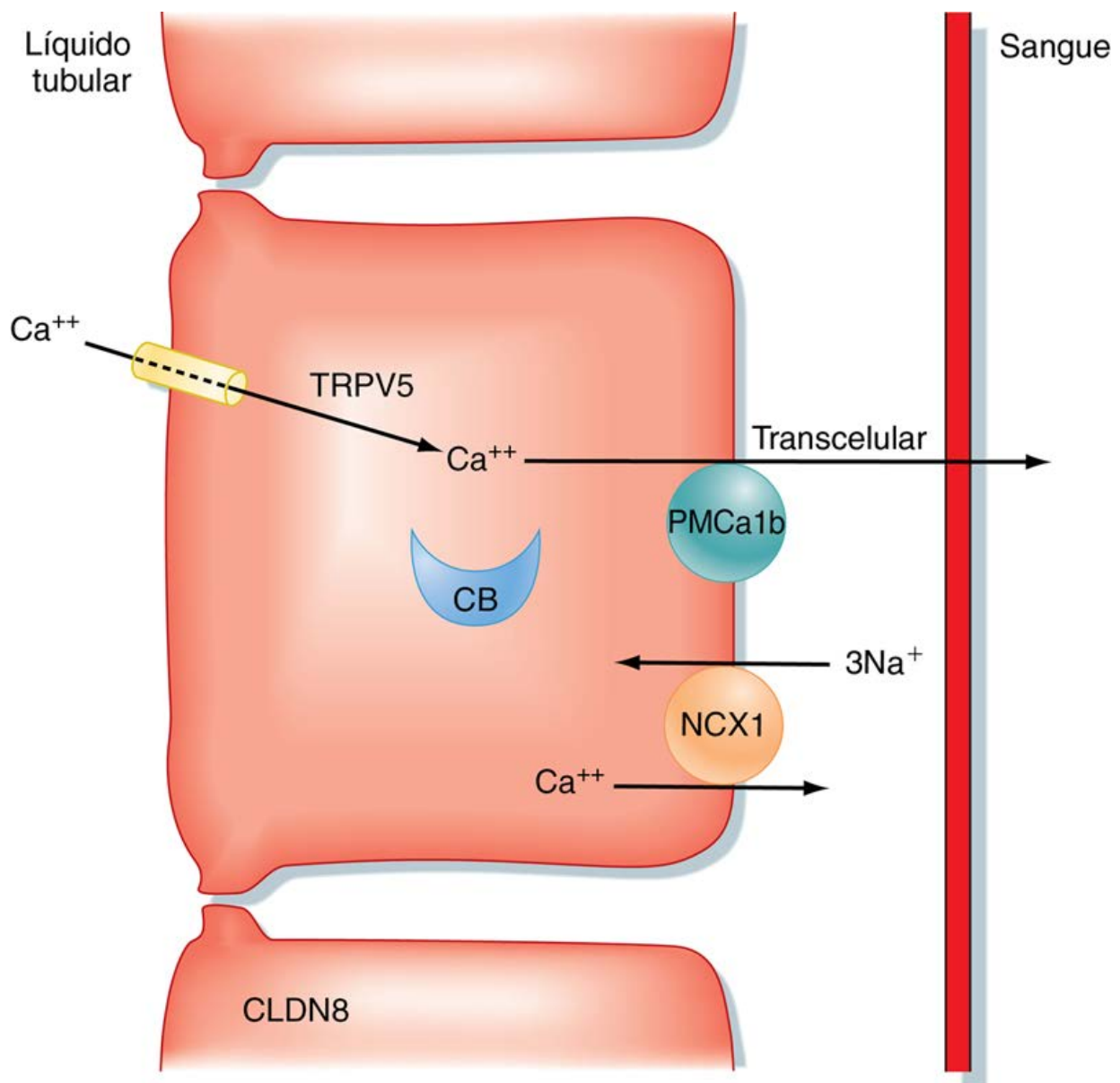


FIG. 36.16 Mecanismo celular da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal. O Ca^{++} é reabsorvido exclusivamente por uma via celular. O Ca^{++} entra na célula pela membrana apical por um canal iônico permeável ao Ca^{++} (TRPV5). Dentro das células, o Ca^{++} se liga à calbindina (calbindina-D28k) e o complexo Ca^{++} -calbindina se difunde ao longo da célula para distribuir Ca^{++} à membrana basolateral. O Ca^{++} é transportado ao longo da membrana basolateral primariamente por um antiportador de 3(ou 4) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX1) e também por uma ATPase de $\text{Ca}^{++}/\text{H}^+$ (PMCa1b). A claudina 8 (CLDN8) é uma proteína de tight junction impermeável ao Ca^{++} e, portanto, impede a difusão retrógrada do Ca^{++} por intermédio da tight junction para dentro do lúmen tubular, que é eletricamente negativo em relação ao lado da célula voltado para o sangue.

Regulação da Excreção Urinária de Cálcio

Vários hormônios e fatores influenciam a excreção urinária de Ca^{++} (Tabela 36.2). Entre eles, o PTH exerce o controle mais potente da excreção renal de Ca^{++} , sendo o principal hormônio/fator responsável pela manutenção da homeostasia do Ca^{++} . De modo geral, esse hormônio estimula a reabsorção de Ca^{++} pelos rins (i.e., diminui a excreção de Ca^{++}). Embora o PTH iniba a reabsorção de NaCl e líquidos, e, assim, a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal, o PTH estimula a reabsorção de Ca^{++} pelo RAE da alça de Henle e do túbulo distal. Assim, o efeito líquido do PTH é aumentar a reabsorção renal de Ca^{++} . Alterações na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática também regulam a excreção urinária de Ca^{++} , com a hipercalcemia aumentando a excreção e a hipocalcemia diminuindo-a. A hipercalcemia aumenta a excreção urinária de Ca^{++} promovendo: (1) inibição da reabsorção de Ca^{++} no túbulo proximal (reabsorção paracelular diminuída em consequência da aumentada $[\text{Ca}^{++}]$ no líquido intersticial); (2) inibição da reabsorção de Ca^{++} pelo RAE da alça de Henle via ativação do CaSR localizado na membrana basolateral dessas células (a reabsorção de NaCl é reduzida, diminuindo, assim, a magnitude do V_{te} lúmen-positivo); e (3) supressão da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal por meio da redução dos níveis de PTH. Como resultado, a excreção urinária de Ca^{++} aumenta. A hipocalcemia exerce o efeito oposto sobre a excreção urinária de Ca^{++} , primariamente ao promover o aumento da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal e RAE. O calcitriol aumenta a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal, contudo de modo menos efetivo que o PTH.

Tabela 36.2

Resumo dos Hormônios, Fatores e Diuréticos que Afetam a Reabsorção de Ca^{++}

Fator/Hormônio	Localização no Nêfron		
	Túbulo Proximal	RAE	Túbulo Distal
PTH (PTHrP) ^a	Diminui	Aumenta	Aumenta
Calcitriol			
Expansão do volume	Diminui	Não altera	Diminui
Hipercalcemia	Diminui	Diminui (via CaSR)	Diminui (via PTH)
Hipocalcemia	Aumenta	Aumenta	
Carga de fosfato (hiperfosfatemia)			Aumenta (via PTH)
Depleção de fosfato (hipofosfatemia)	Diminui		Diminui (via PTH)
Acidemia			Diminui
Alcalemia			Aumenta
Diuréticos de alça		Diminui	
Diuréticos tiazida			Aumenta

Modificado de Mount DB, Yu A. Transport of inorganic solutes: sodium, chloride, potassium, magnesium, calcium and phosphate. In: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

CaSR, receptor sensor de cálcio.

^a O PTH inibe a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal, mas estimula a reabsorção pelo RAE e pelo túbulo distal. De modo geral, o efeito líquido é aumentar a reabsorção de Ca^{++} e, assim, diminuir a excreção urinária de Ca^{++} .

Vários fatores perturbam a excreção de Ca^{++} . Uma elevação na $[\text{Pi}]$ plasmática (p. ex., causado por um aumento drástico na ingesta dietética de Pi ou pela diminuição da função renal) aumenta os níveis de PTH diretamente e via diminuição da $[\text{Ca}^{++}]$ ionizada no plasma, diminuindo a excreção de Ca^{++} . Um declínio na $[\text{Pi}]$ plasmática (p. ex., causado pela depleção de Pi dietético) exerce o efeito contrário (NOTA: com a função renal normal, as alterações na ingesta dietética de Pi ao longo de uma faixa de 7 pontos não produzem efeito sobre a $[\text{Pi}]$ plasmática). Alterações no VLEC alteram a excreção de Ca^{++} principalmente por afetarem a reabsorção de NaCl e líquidos no túbulo proximal. A contração do volume aumenta a reabsorção de NaCl e água pelo túbulo proximal, aumentando a reabsorção de Ca^{++} . Do mesmo modo, a excreção urinária de Ca^{++} declina. A expansão do volume produz o efeito contrário. A acidemia aumenta a excreção de Ca^{++} , enquanto a alcalemia a diminui. A regulação da reabsorção de Ca^{++} pelo pH ocorre primariamente no túbulo distal. A alcalose estimula os canais de Ca^{++} (TRPV5) presentes na membrana apical, aumentando, assim, a reabsorção de Ca^{++} . Por outro lado, a acidose inibe esse mesmo canal e, desse modo, reduz a reabsorção de Ca^{++} . Por fim, como observado, os diuréticos de alça inibem a reabsorção de Ca^{++} pelo RAE, enquanto os diuréticos tiazida estimulam a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal.

Receptor Sensor de Cálcio

O receptor sensor de cálcio (CaSR) é expresso na membrana plasmática de células envolvidas na regulação da homeostasia de Ca^{++} . Esse receptor detecta pequenas alterações na $[\text{Ca}^{++}]$ extracelular. O Ca^{++} se liga aos receptores CaSR presentes nas células secretoras de PTH da glândula paratireoide e nas células produtoras de calcitriol do túbulo proximal. A ativação do receptor por um aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática resulta na inibição da secreção de PTH e da produção de calcitriol pelo túbulo proximal. Ademais, a redução da secreção de PTH também contribui para a produção diminuída de calcitriol, porque o PTH é um estímulo poderoso da síntese de calcitriol. Por outro lado, uma queda na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática promove o efeito oposto sobre a secreção de PTH e calcitriol.

O CaSR também mantém a homeostasia do Ca^{++} , regulando diretamente a sua excreção pelos rins. Os CaSRs no RAE respondem diretamente às alterações na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática e regulam a absorção de Ca^{++} . Uma elevação na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática ativa o CaSR no RAE e inibe a absorção de Ca^{++} , estimulando a excreção urinária de Ca^{++} . Em contrapartida, uma queda na $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática leva ao aumento da absorção de Ca^{++} pelo RAE e à diminuição correspondente na excreção urinária de Ca^{++} . Assim, o efeito direito da $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática sobre os CaSRs no RAE atua em conjunto com alterações no PTH, o que regula a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal, para regular a excreção urinária de Ca^{++} e, desse modo, manter a homeostasia do Ca^{++} .



Na clínica

Mutações no gene codificador de CaSR causam distúrbios na homeostasia do Ca^{++} . A hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) é um estado haploinsuficiente causado por uma mutação inativante de CaSR. A hipercalcemia é causada pela secreção desregulada de PTH controlada por Ca^{++} (i.e., o ponto de ajuste da secreção de PTH controlada por Ca^{++} é desviado de tal forma, que os níveis de PTH estão elevados em qualquer nível de $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática, e não são suprimidos no contexto de hipercalcemia). A hipocalciúria é causada pela reabsorção aumentada de Ca^{++} no RAE e no túbulo distal, sendo decorrente dos níveis elevados de PTH e da regulação defeituosa por CaSR do transporte de Ca^{++} nos rins. O hipoparatiroidismo autossômico dominante é causado por uma mutação ativadora em CaSR. A ativação dos CaSRs causa secreção desordenada de PTH regulada por Ca^{++} (i.e., o ponto de ajuste para a secreção de PTH regulada por Ca^{++} é desviado de tal modo, que os níveis de PTH estão diminuídos em qualquer nível da $[\text{Ca}^{++}]$ plasmática). A hipercalcúria resulta e é causada por níveis deprimidos de PTH e pelo transporte de Ca^{++} regulado por CaSR nos rins.

Fosfato

O Pi é um componente importante de muitas moléculas orgânicas, incluindo DNA, RNA, ATP, nucleotídeos, nucleosídeos, fosfolípidos e intermediários das vias metabólicas. Assim como o Ca^{++} , é um dos principais constituintes do osso. Sua concentração no plasma é um determinante importante da formação e reabsorção ósseas. Em adição, o Pi urinário é um tampão importante (i.e., é um dos muitos ácidos tituláveis) envolvido na manutenção do equilíbrio acidobásico (Cap. 37). Cerca de 85% do Pi estão localizados nos ossos e dentes, 14% estão no LIC e 1%, no LEC. A $[\text{Pi}]$ plasmática normal é 3-4 mg/dL (1-1,5 mM). O Pi no plasma está ionizado (45%), complexado (30%) e ligado a proteínas (25%). A deficiência de fosfato causa enfraquecimento muscular, rabdomiólise e mineralização óssea reduzida, resultando em raquitismo (em crianças) e osteomalacia (em adultos).

Visão Geral da Homeostasia do Fosfato

Um esquema geral da homeostasia do Pi é mostrado na Fig. 36.17. A manutenção da homeostasia do Pi depende de dois fatores: (1) a quantidade de Pi no corpo e (2) a distribuição de Pi entre os compartimentos do LIC e LEC. Os níveis corporais totais de Pi são determinados pela quantidade relativa de Pi absorvida pelo trato intestinal versus a quantidade excretada pelos rins. A absorção de Pi pelo trato intestinal ocorre por mecanismos ativos e passivos. A absorção de Pi se eleva com o aumento da ingestão dietética de Pi, além de ser estimulada pelo calcitriol. Apesar das variações na ingestão de Pi da ordem de 800-1.500 mg/dia, em adultos (i.e., estado estável), os rins mantêm o equilíbrio do conteúdo corporal total de Pi constante, excretando uma quantidade de Pi na urina igual à absorvida pelo trato intestinal (o remodelamento ósseo normal resulta em ausência de adição líquida de Pi ou na liberação de Pi dos ossos). Em contraste, durante o crescimento, o Pi se acumula no corpo. A excreção renal de Pi é o mecanismo primário pelo qual o corpo regula o equilíbrio de Pi e, assim, a homeostasia do Pi.

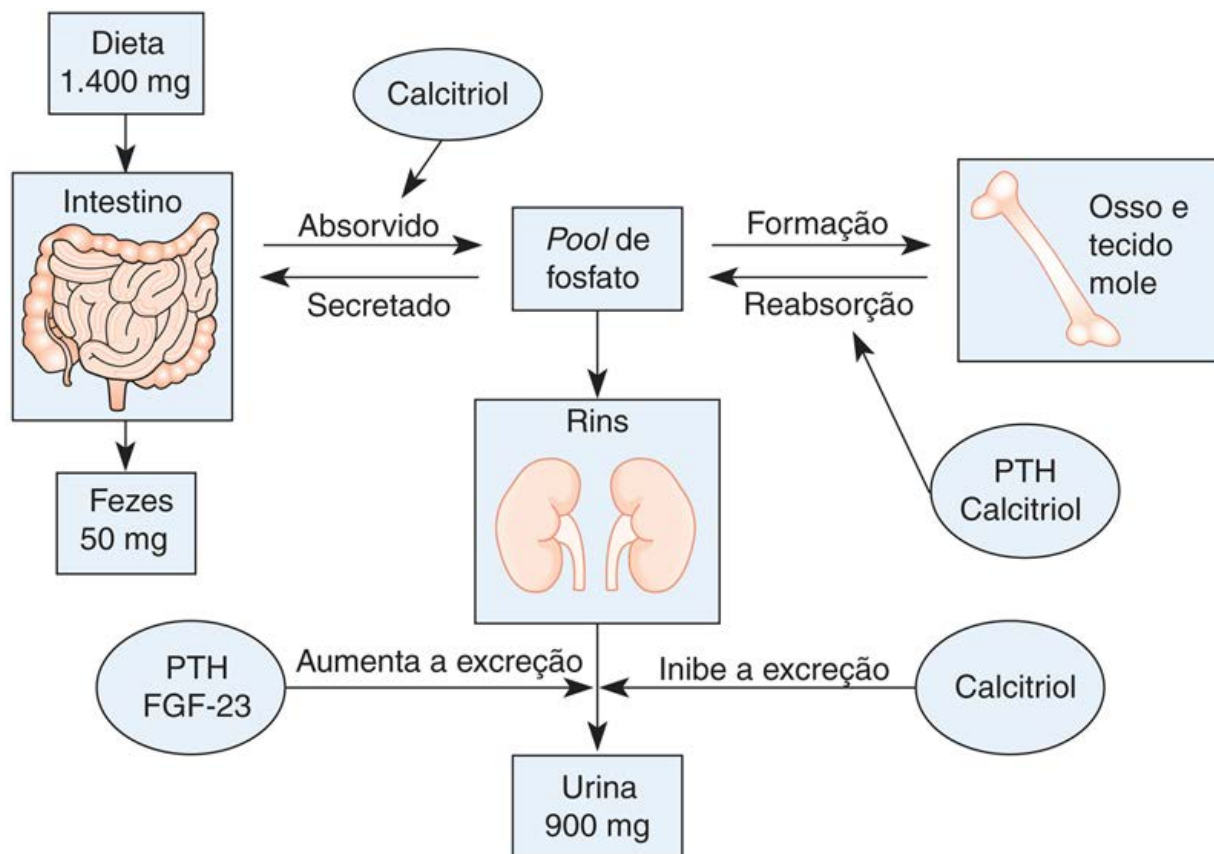


FIG. 36.17 Visão geral da homeostasia de Pi. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

O segundo fator que mantém a homeostasia do Pi é a distribuição de Pi entre os ossos e os compartimentos LIC e LEC. A regulação da [Pi] plasmática é controlada por dois hormônios: PTH e calcitriol, em conjunto com os rins (Fig. 36.17). A liberação de Pi dos ossos é estimulada pelos mesmos hormônios (PTH e calcitriol) que liberam Ca^{++} desse pool. Assim, a liberação de Pi dos ossos é sempre realizada pela liberação de Ca^{++} .

Os rins também contribuem significativamente para a manutenção da [Pi] plasmática dentro de uma faixa estreita (1-1,5 mM). A excreção de Pi pelos rins é regulada por PTH e calcitriol (Fig. 36.17). O PTH aumenta a excreção de Pi, enquanto o calcitriol a inibe. A [Pi] plasmática é determinada por: (1) absorção intestinal; (2) armazenamento nos ossos; e (3) excreção de Pi pelos rins. A manutenção da [Pi] plasmática é essencial para a formação ótima do complexo Ca^{++} -Pi requerido para a mineralização óssea sem deposição de Ca^{++} -Pi nos tecidos vasculares e em outros tecidos moles.

Uma elevação na [Pi] plasmática estimula diretamente a síntese e a liberação de PTH, além de diminuir a $[\text{Ca}^{++}]$ ionizada, que estimula a liberação de PTH por sua interação com CaSR. O PTH aumenta a excreção urinária de Pi, inibindo a reabsorção de Pi no túbulo proximal. A hiperfosfatemia também diminui a produção de calcitriol pelo túbulo proximal, levando à diminuição da absorção de Pi pelo intestino. Ambos, o aumento de PTH e a diminuição do calcitriol, diminuem a [Pi] plasmática.

Transporte de Fósforo ao Longo do Néfron

A Fig. 36.18 resume o transporte de Pi pelas várias porções do néfron. O túbulo proximal reabsorve 80% do Pi filtrado pelo glomérulo. A alça de Henle, o túbulo distal e o ducto coletor reabsorvem quantidades negligíveis de Pi. Sendo assim, cerca de 20% do Pi filtrado pelos capilares glomerulares são excretados na urina.

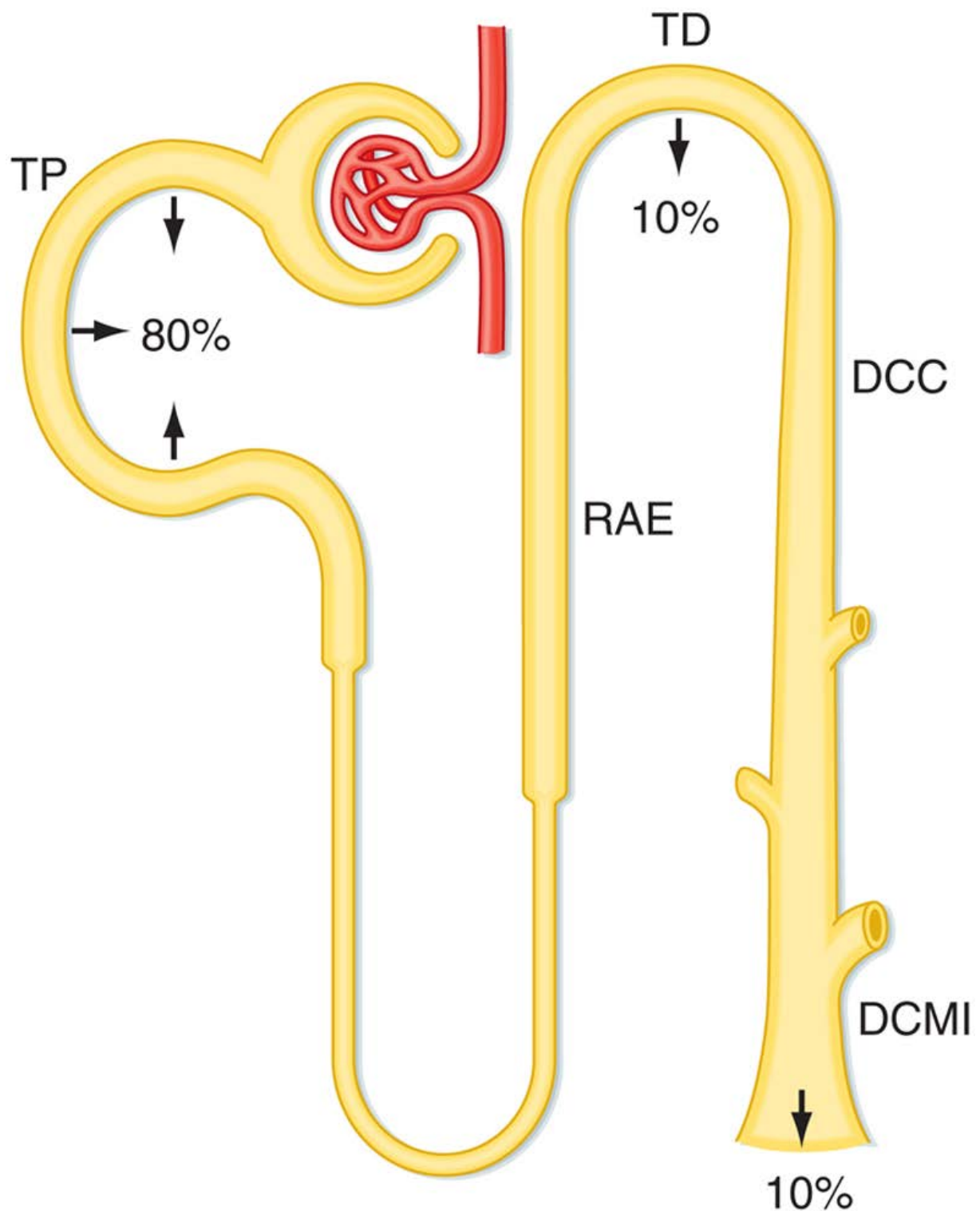


FIG. 36.18 Transporte de Pi ao longo do néfron. O Pi é reabsorvido primariamente pelo túbulo proximal. Os percentuais se referem à quantidade de Pi filtrada reabsorvida por cada segmento do néfron. Cerca de 20% do Pi filtrado são excretados. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; DCMI, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

A reabsorção de Pi pelo túbulo proximal se dá pela via transcelular (Fig. 36.19). A captação de Pi ao longo da membrana apical do túbulo proximal ocorre por intermédio de dois simportadores de Na^+/Pi (IIa e IIc). O tipo IIa transporta 3Na^+ com um Pi divalente (HPO_4^{2-}) e carrega uma carga positiva para dentro da célula. O tipo IIc transporta 2Na^+ com um Pi monovalente (H_2PO_4^-) e é eletricamente neutro. O Pi sai pela membrana basolateral por meio de um antiportador de Pi-ânion inorgânico ainda não caracterizado.

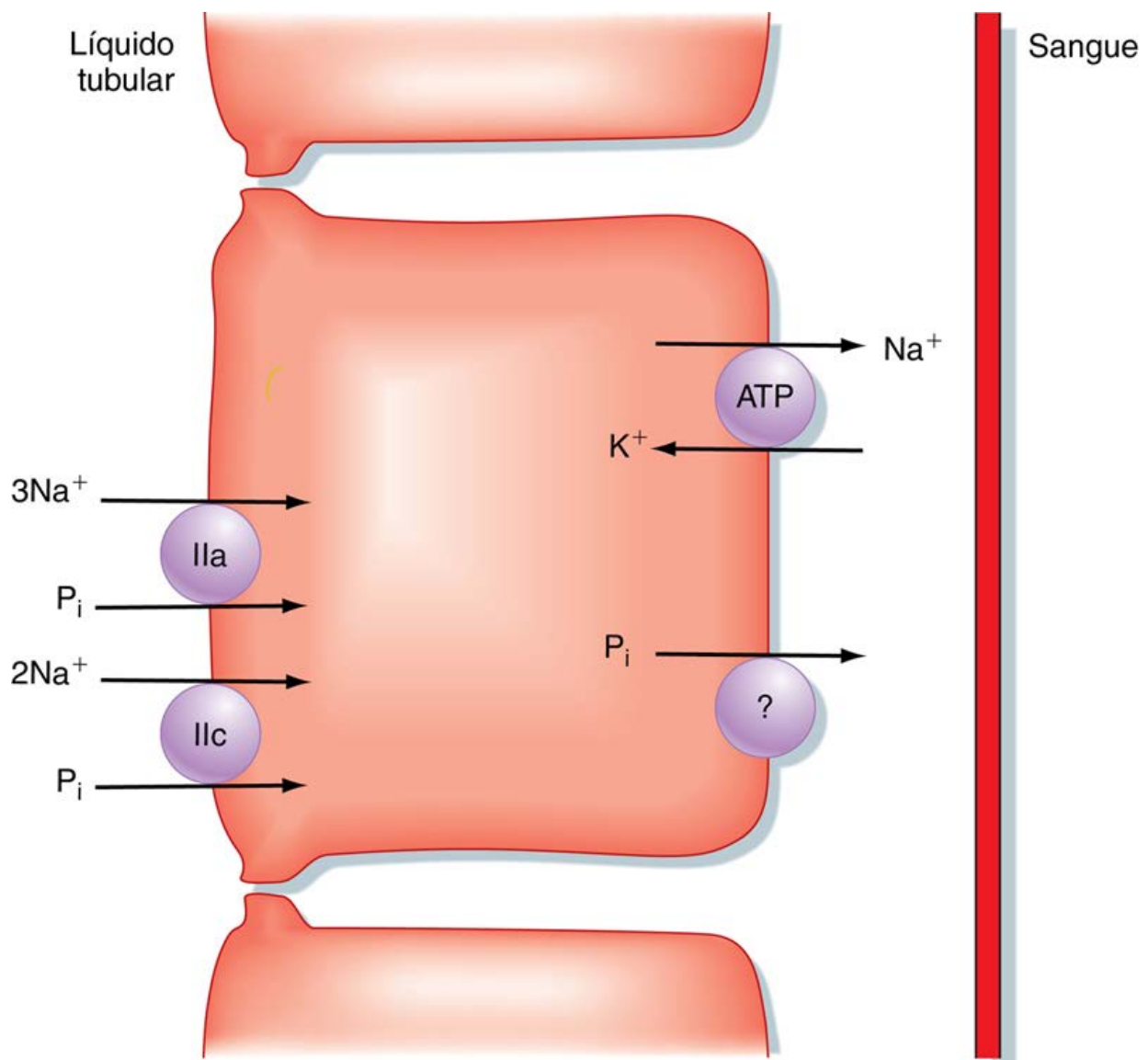


FIG. 36.19 Mecanismos celulares da reabsorção de P_i pelo túbulo proximal. A via de transporte apical contém dois simportadores de Na^+/P_i , um que transporta 3 Na^+ para cada P_i (IIa) e outro que transporta 2 Na^+ para cada P_i (IIc). P_i sai da célula pela membrana basolateral, por um mecanismo desconhecido. ATP, trifosfato de adenosina.



Na clínica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, os rins não conseguem excretar P_i . Devido à contínua absorção de P_i pelo trato intestinal, o P_i se acumula no corpo e a $[P_i]$ plasmática aumenta. O excesso de P_i se complexa com o Ca^{++} e diminui a $[Ca^{++}]$ ionizada no plasma. O acúmulo de P_i também diminui a produção de calcitriol. Essa resposta diminui a absorção de Ca^{++} pelo intestino, um efeito que diminui ainda mais a $[Ca^{++}]$ plasmática. Essa redução na $[Ca^{++}]$ plasmática aumenta a secreção de PTH e a liberação de Ca^{++} dos ossos. Essas ações resultam em osteodistrofia renal (i.e., reabsorção óssea aumentada com substituição por tecido fibroso, o que torna os ossos mais suscetíveis a fraturas). O hiperparatireoidismo crônico (i.e., níveis altos de PTH resultantes da queda da $[Ca^{++}]$ plasmática) durante a insuficiência renal crônica pode levar a calcificações metastáticas em que Ca^{++} e P_i se precipitam em artérias, tecidos moles e vísceras. A deposição de Ca^{++} e P_i no coração pode causar insuficiência cardíaca. A prevenção e o tratamento do hiperparatireoidismo e a retenção de P_i incluem uma dieta pobre em P_i ou a administração de um “ligador de fosfato” (i.e., uma agente que forma sais insolúveis de P_i , tornando-o indisponível para a absorção pelo trato intestinal) na dieta. Suplementos de Ca^{++} e calcitriol também são prescritos para aumentar a $[Ca^{++}]$ plasmática.

O fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) aumenta a excreção renal de P_i e contribui para a regulação da $[P_i]$ plasmática (Fig. 36.17). O FGF-23 é secretado pelos osteócitos e osteoclastos e inibe a reabsorção de P_i e a produção de calcitriol pelo túbulo proximal. A secreção de FGF-23 é estimulada por hiperfosfatemia contínua, PTH e calcitriol. Mutações ativadoras no gene FGF23 causam hipofosfatemia, níveis plasmáticos de calcitriol baixos e raquitismo/osteomalacia, enquanto as mutações inativadoras causam hiperfosfatemia, altos níveis séricos de calcitriol e calcificação do tecido mole.

Regulação da Excreção Urinária de Fosfato

Vários hormônios e fatores regulam a excreção urinária de Pi (Tabela 36.3 e Fig. 36.20). O Pi plasmático elevado diminui a [Ca⁺⁺] plasmática e, portanto, aumenta o PTH plasmático, que, por sua vez, aumenta a excreção de Pi pelos rins. O PTH, hormônio mais importante do controle da excreção de Pi, inibe a reabsorção de Pi pelo túbulo proximal e aumenta a excreção de Pi. O PTH diminui a reabsorção de Pi ao estimular a remoção endocítica de transportadores de Na⁺/Pi da membrana em borda de escova do túbulo proximal. O Pi plasmático elevado também aumenta o FGF-23, o que inibe a reabsorção de Pi e a produção de calcitriol pelo túbulo proximal. O Pi plasmático aumentado também suprime a produção de calcitriol, que resulta em diminuição da reabsorção intestinal de Pi. A ingesta dietética de Pi também regula a sua excreção por mecanismos não relacionados com as alterações nos níveis de PTH. A carga de Pi aumenta a excreção, enquanto a sua depleção a diminui. Alterações na ingesta dietética de Pi modulam o transporte de Pi, alterando a taxa de transporte de cada simportador de Na⁺/Pi, bem como o número de simportadores na membrana apical do túbulo proximal.

Tabela 36.3

Resumo dos Hormônios e Fatores que Afetam a Reabsorção de Pi pelo Túbulo Proximal

Fator/Hormônio	Reabsorção no Túbulo Proximal
PTH	Diminui
FGF-23	Diminui
Carga de fosfato	Diminui
Depleção de fosfato	Aumenta
Acidose metabólica: crônica	Diminui
Alcalose metabólica: crônica	Aumenta
Expansão do VLEC	Diminui
Hormônio do crescimento	Aumenta
Glicocorticoides	Diminui

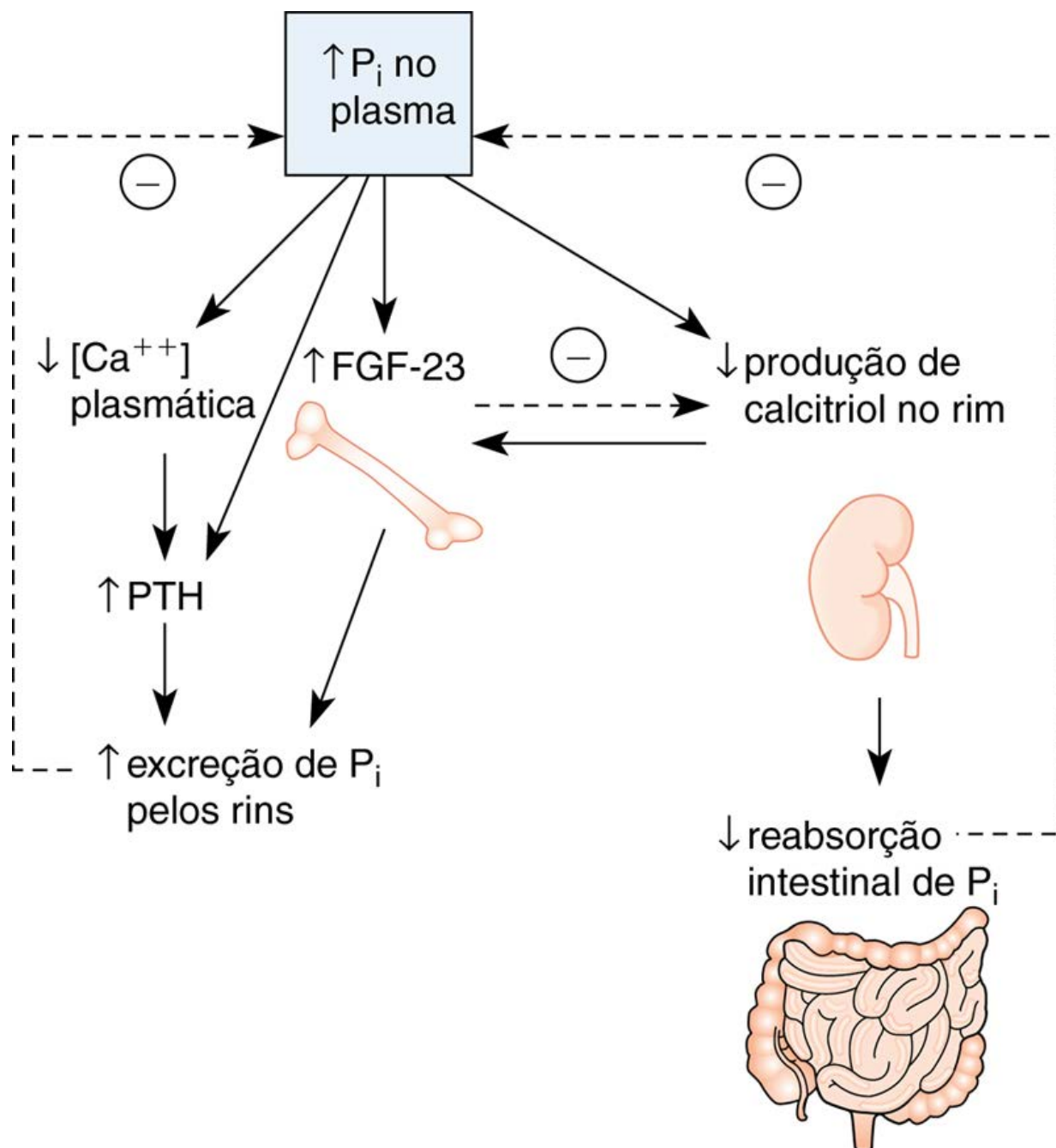


FIG. 36.20 Visão geral dos principais hormônios reguladores da $[P_i]$ plasmática. FGF-23, fator de crescimento do fibroblasto-23; PTH, paratormônio. As linhas pontilhadas indicam feedback negativo. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

O VLEC afeta também a excreção de P_i . A expansão do LEC aumenta a excreção de P_i : (1) aumentando a TFG e, portanto, a carga filtrada de P_i ; (2) diminuindo a reabsorção acoplada de Na^+/P_i , com consequente diminuição do VLEC; e (3) diminuindo a $[Ca^{++}]$ plasmática, com consequente elevação de PTH, o que inibe a reabsorção de P_i no túbulo proximal. O equilíbrio acidobásico também influencia a excreção de P_i . A acidose crônica aumenta a excreção de P_i , enquanto a alcalose crônica a diminui. Esses efeitos do equilíbrio acidobásico, assim como o efeito do PTH, são mediados por alterações na expressão dos simportadores de Na^+/P_i presentes na membrana apical. A acidose sistêmica aumenta a secreção de glicocorticoide, enquanto os glicocorticoides aumentam a excreção de P_i por meio da inibição da sua reabsorção pelo túbulo proximal. Essa inibição, aliada ao efeito direto da acidose sobre a reabsorção de P_i pelo túbulo proximal, permite que o túbulo distal e o ducto coletor secretem mais H^+ como ácido titulável, bem como produzam mais HCO_3^- , uma vez que o P_i é um importante tampão urinário. O hormônio do crescimento diminui a excreção de P_i .



Na clínica

Klotho, identificado em 1997, é altamente expresso na parte anterior do túbulo distal renal. Camundongos knockout de Klotho exibem um fenótipo semelhante à doença renal crônica (DRC), incluindo calcificação de tecido mole, hiperfosfatemia e níveis plasmáticos de FGF-23 elevados. Klotho existe na forma de proteína ligada à membrana e como

proteína solúvel. A forma ligada à membrana é um correceptor de FGF-23, por isso Klotho promove excreção de Pi pelos rins e níveis séricos diminuídos de 1,25-di-idroxivitamina D₃. A Klotho solúvel circulante tem algumas funções adicionais, entre as quais a modulação do transporte iônico, a transdução do sinal de Wnt, a inibição da sinalização da renina-angiotensina e a modulação da regulação da produção de PTH pela FGF-23. Um considerável corpo de dados experimentais sugere que Klotho pode ser biomarcador de DRC, enquanto a deficiência de Klotho pode contribuir para o desenvolvimento de DRC. Dados experimentais também sugerem que a terapia com Klotho pode retardar a progressão da DRC.

Revisão Integrativa sobre Paratormônio e Calcitriol na Homeostasia do Ca⁺⁺ e do Pi

Como resumido na Fig. 36.21, o PTH produz numerosos efeitos sobre a homeostasia de Ca⁺⁺ e Pi. A hipocalcemia é o principal estímulo da secreção de PTH. O PTH estimula a reabsorção óssea, aumenta a excreção urinária de Pi, diminui a excreção urinária de Ca⁺⁺ e estimula a produção de calcitriol, que estimula a absorção de Ca⁺⁺ e Pi pelo intestino. Como as alterações na manipulação de Pi nos ossos, intestinos e rins tende ao equilíbrio, o PTH aumenta a [Ca⁺⁺] plasmática ao mesmo tempo em que produz pouco efeito sobre a [Pi] plasmática. De modo geral, uma elevação dos níveis plasmáticos de PTH em resposta à hipocalcemia normaliza a [Ca⁺⁺] plasmática. Um declínio na [Ca⁺⁺] plasmática exerce o efeito oposto.

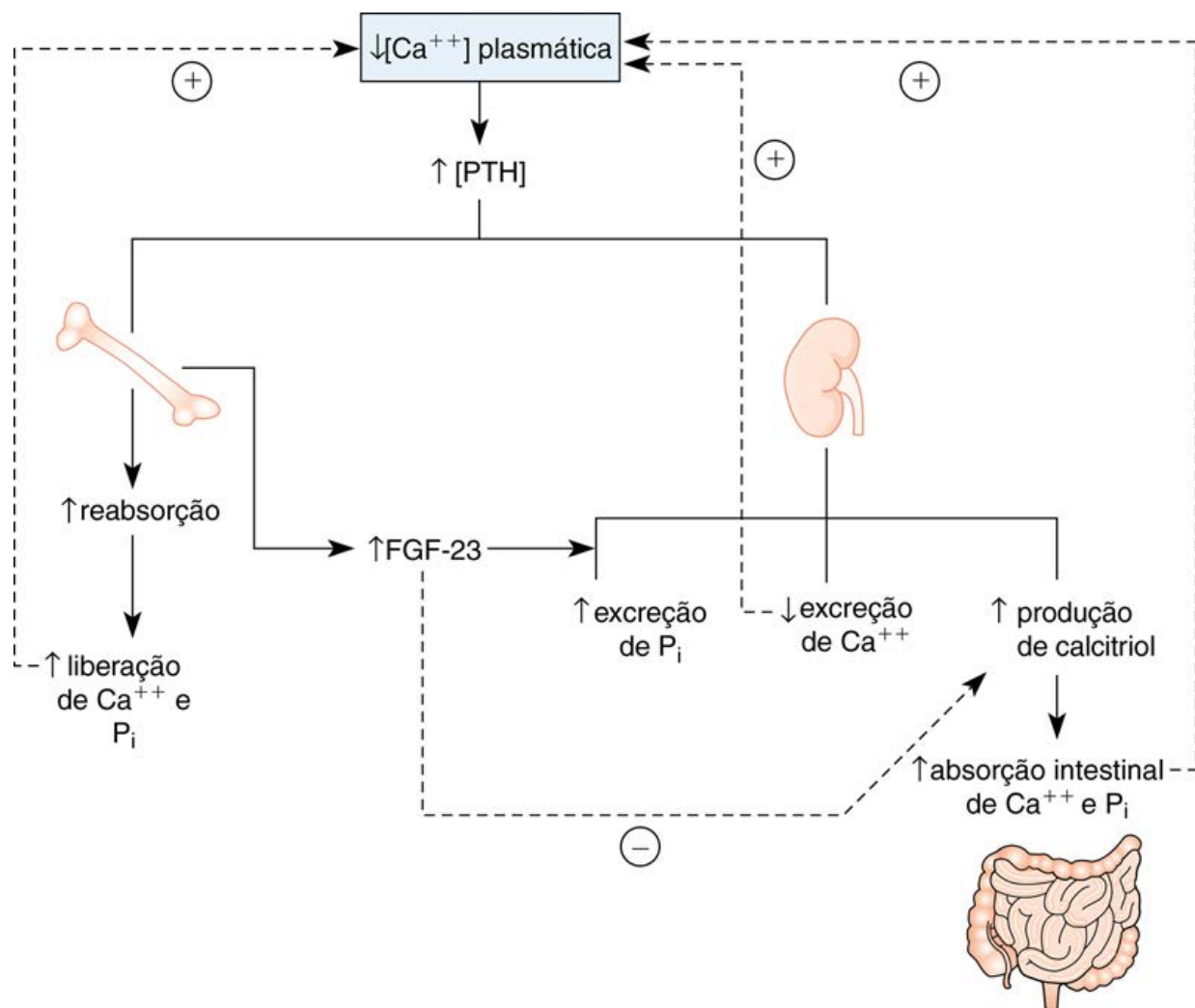


FIG. 36.21 Visão geral dos principais hormônios reguladores da [Ca⁺⁺] plasmática. As linhas pontilhadas indicam feedback negativo. FGF-23, fator de crescimento do fibroblasto-23; PTH, paratormônio. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)

O calcitriol (forma ativa da vitamina D) também tem papel importante na homeostasia do Ca⁺⁺ e do Pi (Fig. 36.22). A ação primária do calcitriol é estimular a absorção de Ca⁺⁺ e Pi pelo intestino. Em menor grau, atua com o PTH liberando Ca⁺⁺ e Pi dos ossos e diminuindo a excreção de Ca⁺⁺ pelos rins. O efeito líquido do calcitriol é aumentar a [Ca⁺⁺] plasmática e a [Pi]. Assim, os principais estímulos para a produção de calcitriol são a hipocalcemia via PTH e a hipofosfatemia (i.e., baixa [Pi] plasmática).

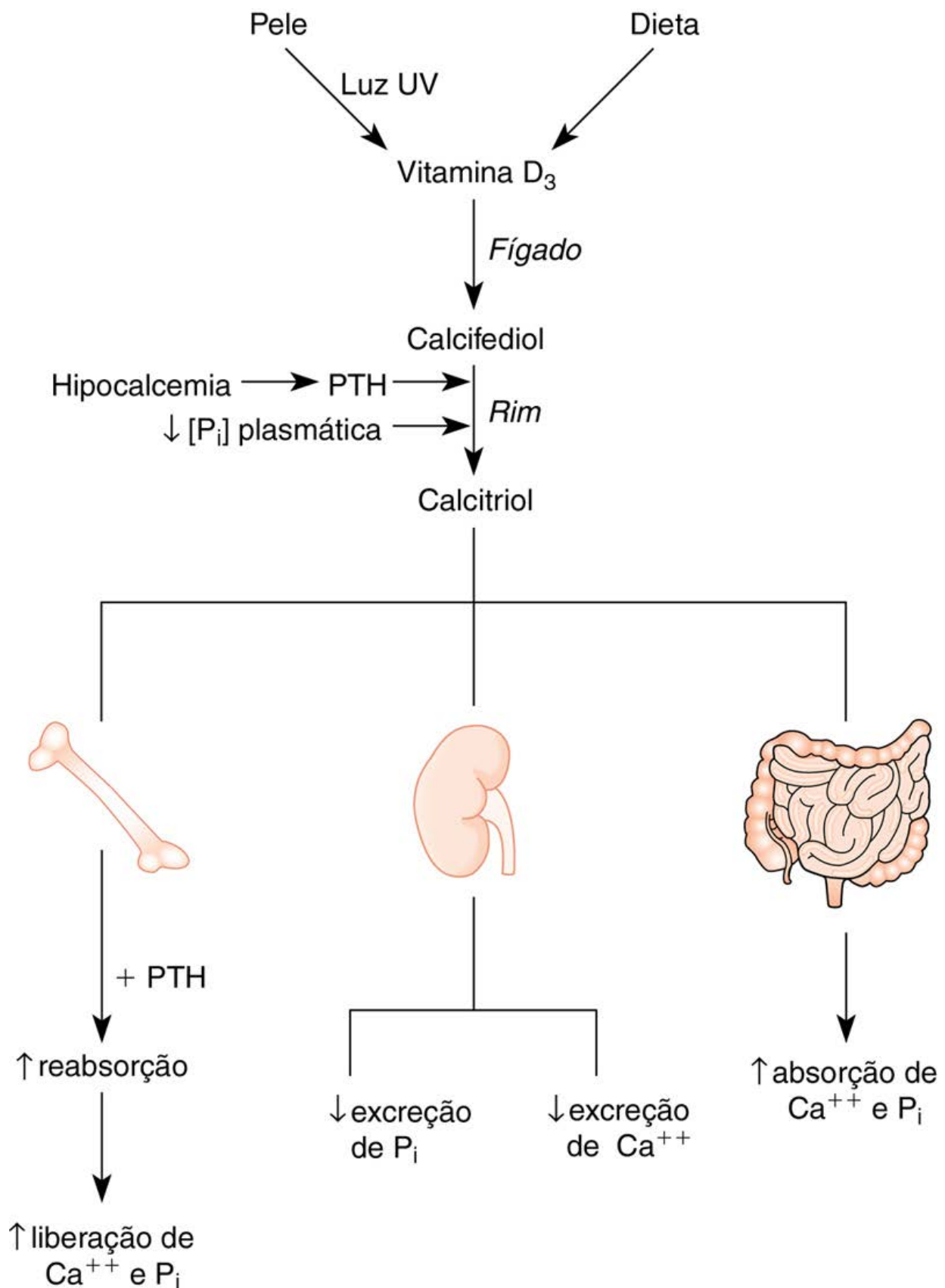


FIG. 36.22 Ativação de calcitriol (vitamina D3) e seu efeito sobre a homeostasia do P_i . Hipocalcemia (via PTH) e hipofosfatemia são os principais estímulos do metabolismo do calcifediol em calcitriol nos rins. O efeito líquido do calcitriol é aumentar a $[Ca^{++}]$ e a $[P_i]$ no plasma. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.)



Na clínica

Na ausência de glicocorticoides (p. ex., na doença de Addison), a excreção de P_i é deprimida, assim como a capacidade dos rins de secretar ácido titulável e produzir HCO_3^- novo. O hormônio do crescimento aumenta a reabsorção de P_i

pelo túbulo proximal. Como resultado, as crianças em crescimento estão em equilíbrio positivo de Pi e apresentam [Pi] plasmática mais alta do que os adultos, sendo esta [Pi] elevada importante para a formação óssea.

Pontos-Chave

1. A homeostasia do K^+ é mantida pelos rins, que ajustam a excreção de K^+ de modo a corresponder à ingestão dietética de K^+ , e também pelos hormônios insulina, epinefrina e aldosterona, que regulam a distribuição de K^+ entre os compartimentos do LIC e LEC. Outros eventos, como lise celular, exercício e alterações no equilíbrio acidobásico e osmolalidade plasmática, perturbam a homeostasia do K^+ e da $[K^+]$ plasmática.
2. A excreção de K^+ pelos rins é determinada pela velocidade e direção do transporte de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. A secreção de K^+ por esses segmentos tubulares é regulada por $[K^+]$ plasmática, aldosterona e AVP. Em contraste, alterações no fluxo de líquido tubular e distúrbios acidobásicos perturbam a excreção de K^+ pelos rins. Nos estados de depleção de K^+ , a sua secreção é inibida e o túbulo distal e o ducto coletor reabsorvem o K^+ .
3. Os rins, em conjunto com o trato intestinal e os ossos, exercem papel vital na regulação da $[Ca^{++}]$ e da $[Pi]$ no plasma.
4. A $[Ca^{++}]$ plasmática é regulada pelo PTH e pelo calcitriol. A calmodulina não é um dos principais hormônios reguladores em seres humanos. A excreção de Ca^{++} pelos rins é regulada por PTH, $[Ca^{++}]$ plasmática e calcitriol, além de ser modificada por alterações no estado acidobásico, VLEC e Pi plasmático.
5. A reabsorção de Ca^{++} pelo RAE e pelo túbulo distal é regulada pelo PTH e pelo calcitriol, ambos estimuladores da reabsorção de Ca^{++} , e pela $[Ca^{++}]$ plasmática.
6. A $[Pi]$ no plasma é regulada por PTH, FGF-23 e calcitriol. A excreção de Pi é regulada por PTH, FGF-23, fosfato da dieta e hormônio do crescimento, sendo modificada por equilíbrio acidobásico, expansão do VLEC e glicocorticoides. Os tumores ósseos secretam FGF-23, que aumenta a excreção renal de Pi e causa hipofosfatemia, hiperfosfatemia e um defeito na mineralização óssea (i.e., osteomalacia).

Leituras Adicionais

Artigos de Periódicos

Biber J, et al. Phosphate transporters and their function. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:535–550.

Christov M, Juppner H. Insights from genetic disorders of phosphate homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:143–157.

Miller T. Control of renal calcium, phosphate, electrolyte, and water excretion by the calcium-sensing receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:345–358.

Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1050–1060.

Patel A. The primary cilium calcium channels and their role in flow sensing. *Pflügers Arch*. 2015;467:157–165.

Pearce D, et al. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:135–146.

Capítulos de Livros

Bernardo JF, Friedman PA. Renal calcium metabolism. In: Alpern, R.J., et al., eds., *Seldin, Giebisch's The Kidney, Physiology, Pathophysiology*, 5th ed., Waltham, MA: Elsevier, 2013:2225.

Berndt TJ, Kumar R. Clinical disturbances of phosphate homeostasis. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Waltham, MA: Elsevier; 2013:2369.

Malnic G, et al. Regulation of K^+ excretion. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Waltham, MA: Elsevier; 2013:1659.

Murer H, et al. Proximal tubular handling of phosphate. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Waltham, MA: Elsevier; 2013:2351.

Smogorzewski MJ, et al. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2012:689.

Wang W, Huang CL. The molecular biology of renal K^+ channels. In: Alpern RJ, ed. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Waltham, MA: Elsevier; 2013:1601.

^a Em pH fisiológico, o fosfato inorgânico existe como HPO_4^- e $H_2PO_4^-$ ($pK = 6,8$). Para fins de simplificação, essas espécies iônicas são coletivamente referidas como Pi.

^b Na prática clínica, os termos hipercalcemia e hipocalcemia frequentemente são usados para descrever uma $[Ca^{++}]$ plasmática total alta ou baixa, respectivamente, ainda que esse não seja o uso fisiologicamente correto de hipercalcemia e hipocalcemia.

^c O calcitriol é secretado pelas células C da tireoide (células parafoliculares), e sua secreção é estimulada pela hipercalcemia. A calcitonina diminui a $[Ca^{++}]$ plasmática, sobretudo estimulando a formação óssea (i.e., deposição de Ca^{++} no osso). Embora tenha uma função importante na homeostasia do Ca^{++} em vertebrados inferiores, a calcitonina somente exerce papel mínimo na homeostasia de Ca^{++} em seres humanos, por isso não será discutida posteriormente.

Papel dos Rins na Regulação do Equilíbrio Acidobásico

Objetivos de aprendizagem

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como é a atuação do HCO_3^- como tampão? Por que este é um importante tampão do líquido extracelular?
2. Como o metabolismo dos alimentos produz ácidos e álcalis e quais os efeitos da composição da dieta no equilíbrio acidobásico sistêmico?
3. Qual é a diferença entre ácidos voláteis e não voláteis e o que é produção ácida endógena líquida (PAEL)?
4. Como os rins e os pulmões contribuem para o equilíbrio acidobásico sistêmico e o que é excreção ácida renal líquida (EARL)?
5. Por que são necessários tampões urinários para a excreção de ácido pelos rins?
6. Quais são os mecanismos para o transporte de H^+ nos diversos segmentos do néfron? Como esses mecanismos são regulados?
7. Como os vários segmentos do néfron contribuem para o processo de reabsorção do HCO_3^- filtrado?
8. Como os rins produzem HCO_3^- novo?
9. Como a amônia é produzida pelos rins? Como sua excreção contribui para a excreção de ácido pelos rins?
10. Quais são os principais mecanismos utilizados pelo corpo para se defender de alterações no equilíbrio acidobásico?
11. Quais são as diferenças entre os distúrbios acidobásicos metabólicos e respiratórios e como eles são diferenciados pelos resultados obtidos em uma gasometria arterial?

A concentração de H^+ nos líquidos corporais é baixa em comparação com a de outros íons. Por exemplo, o Na^+ está presente em uma concentração aproximadamente 3 milhões de vezes maior do que a de H^+ ($[\text{Na}^+] = 140 \text{ mEq/L}$; $[\text{H}^+] = 40 \text{ nEq/L}$). Em decorrência da baixa $[\text{H}^+]$ dos líquidos corporais, é comumente expressa como logaritmo negativo, ou pH.

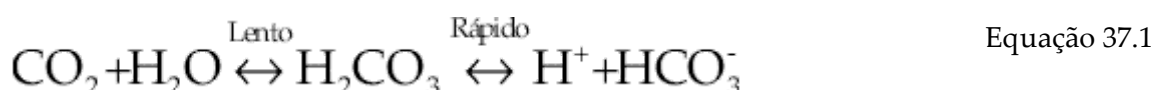
Praticamente todos os processos celulares, teciduais e de órgãos são sensíveis ao pH. Na verdade, não é possível que haja vida em caso de um líquido extracelular (LEC) com pH fora do intervalo de 6,8 a 7,8 ($160 \text{ a } 16 \text{ nEq/L}$ de H^+). Normalmente, o pH do LEC é mantido entre 7,35 e 7,45. Conforme descrito no [Capítulo 2](#), o pH do líquido intracelular (LIC) é ligeiramente inferior (7,1 a 7,2), mas também é estreitamente regulado.

Diariamente, ingerem-se ácidos e álcalis na dieta. Além disso, o metabolismo celular produz uma série de substâncias que têm um impacto sobre o pH dos líquidos corporais. Sem mecanismos apropriados para lidar com essa carga diária de ácidos e álcalis, e assim manter o equilíbrio acidobásico, muitos processos necessários para a vida não poderiam ocorrer.

Este capítulo revisa a manutenção do equilíbrio acidobásico do corpo inteiro. Embora a ênfase seja no papel dos rins nesse processo, os papéis dos pulmões e do fígado também são considerados. Além disso, apresenta-se o impacto da dieta e do metabolismo celular sobre o equilíbrio acidobásico. Por fim, fazem-se considerações acerca dos distúrbios do equilíbrio acidobásico, principalmente para ilustrar os processos fisiológicos envolvidos. Ao longo deste capítulo, ácido é definido como qualquer substância que adiciona H^+ aos líquidos corporais, enquanto álcali é definido como uma substância que remove H^+ dos líquidos corporais.

O Sistema Tampão do HCO_3^-

O bicarbonato (HCO_3^-) é um importante tampão do LEC. Com uma $[HCO_3^-]$ plasmática normal de 23 a 25 mEq/L e um volume de 14 L (para um indivíduo de 70 kg), o LEC pode potencialmente tamponar 350 mEq de H^+ . O sistema tampão do HCO_3^- difere dos outros sistemas tampão do corpo (p. ex., fosfato) porque é regulado tanto pelos pulmões quanto pelos rins. Isto é mais bem apreciado considerando-se a seguinte reação:



Conforme indicado, a primeira reação (hidratação/desidratação do CO_2) é o passo limitante da velocidade. Essa reação normalmente lenta é muito acelerada na presença de anidrase carbônica.^a A segunda reação, a ionização do H_2CO_3 em H^+ e HCO_3^- , é praticamente instantânea.

Utiliza-se a equação de Henderson-Hasselbalch para quantificar como as mudanças no CO_2 e no HCO_3^- influenciam o pH:

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha PCO_2} \quad \text{Equação 37.2}$$

ou

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 PCO_2} \quad \text{Equação 37.3}$$

Nessas equações, a quantidade de CO_2 é determinada pela pressão parcial de CO_2 (PCO_2) e sua solubilidade (α) na solução. Para o plasma a 37 °C, α tem um valor de 0,03. Além disso, pK' é o logaritmo negativo da constante de dissociação global para a reação na Eq. 37.1; para o plasma a 37 °C, tem um valor de 6,1. Alternativamente, a relação entre o HCO_3^- e o CO_2 sobre $[H^+]$ pode ser determinada como se segue:

$$[H^+] = \frac{24 \times PCO_2}{[HCO_3^-]} \quad \text{Equação 37.4}$$

A análise das Equações 36.3 e 36.4 mostra que o pH e a $[H^+]$ variam quando a $[HCO_3^-]$ ou a PCO_2 são alteradas. Distúrbios no equilíbrio acidobásico que resultam de uma alteração na $[HCO_3^-]$ são denominados distúrbios acidobásicos metabólicos, enquanto os resultantes de uma alteração na PCO_2 são denominados distúrbios acidobásicos respiratórios. Esses distúrbios são considerados mais detalhadamente em uma seção subsequente. Os rins são os principais responsáveis pela regulação da $[HCO_3^-]$ do LEC, enquanto os pulmões controlam a PCO_2 .

Visão Geral do Equilíbrio Acidobásico

A dieta dos seres humanos contém muitos constituintes que são ácidos ou álcalis. Além disso, o metabolismo celular HCO_3^- produz ácidos e álcalis. Por fim, álcalis são normalmente perdidos diariamente nas fezes. Conforme descrito mais

adiante, embora dependente da dieta, o efeito líquido desses processos é a adição de ácido aos líquidos corporais. Para que o equilíbrio acidobásico seja mantido, o ácido deve ser excretado do corpo a uma taxa equivalente à sua adição. Se a adição de ácido excede a excreção, isso resulta em acidose. Por outro lado, se a excreção ácida exceder a adição, resulta em alcalose.

Conforme resumido na Fig. 37.1, os principais constituintes da dieta são carboidratos e gorduras. Quando a perfusão tecidual é adequada, o O_2 está disponível para os tecidos e a insulina está presente em níveis normais, os carboidratos e as gorduras são metabolizados em CO_2 e H_2O . Diariamente, são produzidos 15 a 20 moles de CO_2 por meio desse processo. Normalmente, essa grande quantidade de CO_2 é efetivamente eliminada do corpo pelos pulmões, portanto o CO_2 derivado do metabolismo não tem impacto sobre o equilíbrio acidobásico. O CO_2 é geralmente denominado ácido volátil porque tem o potencial de produzir H^+ depois da hidratação com H_2O (Eq. 36.1). O ácido não derivado diretamente da hidratação de CO_2 é denominado ácido não volátil (p. ex., ácido láctico).

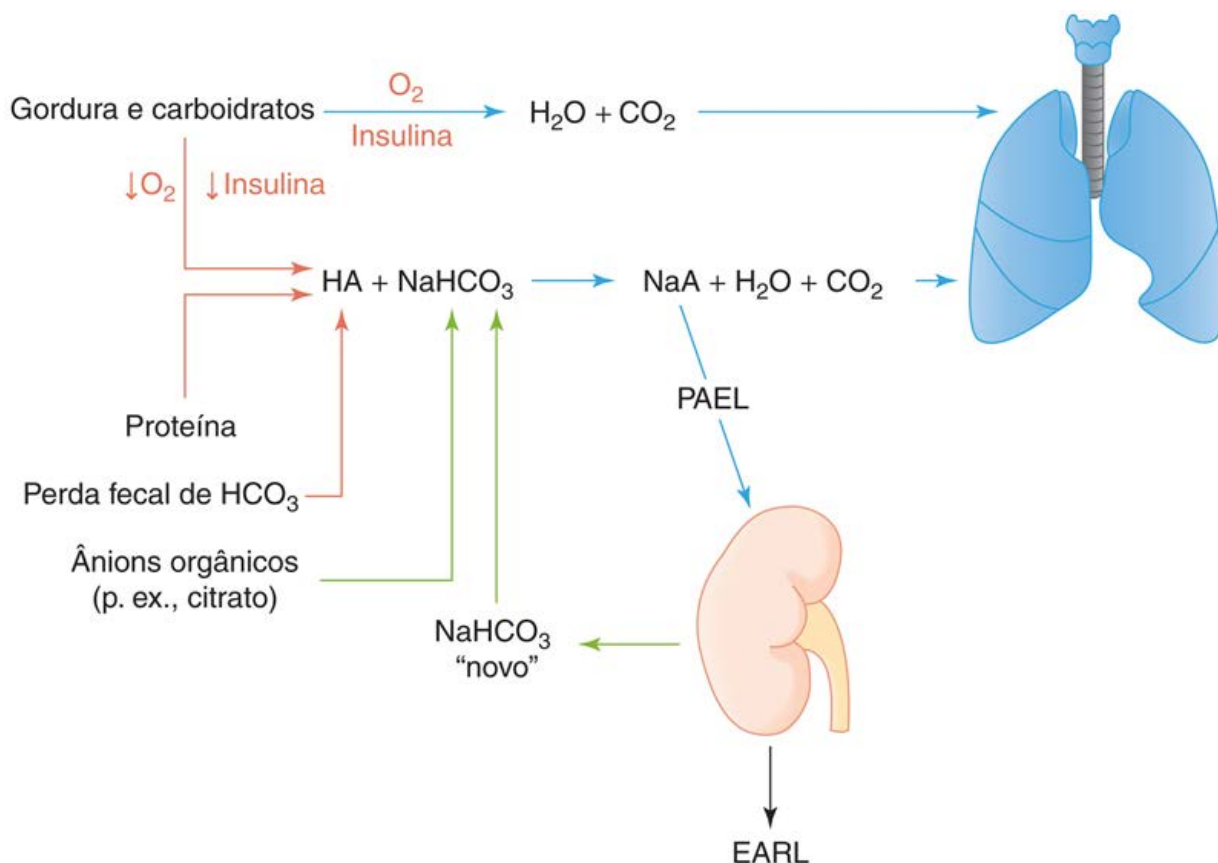


FIG. 37.1 Visão geral do equilíbrio acidobásico. Os pulmões e os rins trabalham em conjunto para manter o equilíbrio acidobásico. Os pulmões excretam CO_2 (ácido volátil) e os rins excretam ácido (excreção ácida renal líquida [EARL]) igual à produção ácida endógena líquida (PAEL), que reflete o consumo dietético, o metabolismo celular e a perda de ácidos e álcalis (p. ex., perda de HCO_3^- pelas fezes) do corpo. Veja o texto para mais detalhes. (De Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.).

O metabolismo celular de outros componentes da dieta também tem um impacto no equilíbrio acidobásico. Por exemplo, a cisteína e a metionina, aminoácidos que contêm enxofre, produzem ácido sulfúrico quando metabolizados, enquanto o ácido clorídrico resulta do metabolismo da lisina, da arginina e da histidina. Uma porção dessa carga de ácido não volátil é compensada pela produção de HCO_3^- por meio do metabolismo dos aminoácidos aspartato e glutamato. Em média, o metabolismo dos aminoácidos dietéticos fornece a produção líquida de ácido não volátil. O metabolismo de determinados ânions orgânicos (p. ex., citrato) resulta na produção de HCO_3^- , que desloca a produção de ácido não volátil até certo ponto. Em geral, em indivíduos que ingerem uma dieta contendo carne, a produção de ácidos excede a produção de HCO_3^- . Em contrapartida, uma dieta vegetariana produz menos ácidos não voláteis. Além dos ácidos e álcalis derivados do metabolismo, os alimentos ingeridos contêm ácidos e álcalis. Por exemplo, a presença de fosfato ($H_2PO_4^-$) nos alimentos ingeridos aumenta a carga de ácido na dieta. Por fim, durante a digestão, um pouco de HCO_3^- é normalmente perdido nas fezes. Esta perda é equivalente à adição de ácido não volátil ao corpo. Em um indivíduo que ingere uma dieta contendo carne, a ingestão dietética, o metabolismo celular e a perda fecal de HCO_3^- resultam na adição de aproximadamente 0,7 a 1,0 mEq/kg de peso corporal de ácido não volátil ao corpo por dia (50 a 100 mEq/dia para a maioria dos adultos). Este ácido,

chamado de produção ácida endógena líquida (PAEL), resulta em uma perda equivalente de HCO_3^- do corpo que precisa ser reposta.

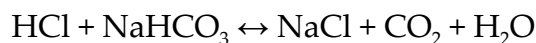
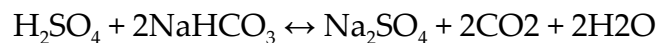


Na clínica

Quando os níveis de insulina são normais, carboidratos e gorduras são inteiramente metabolizados em $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$; no entanto, se os níveis de insulina estiverem anormalmente baixos (p. ex., diabetes melito), o metabolismo celular leva à produção de vários cetoácidos orgânicos (p. ex., ácido β -hidroxibutírico e ácido acetoacético a partir de ácidos graxos).

Na ausência de níveis adequados de O_2 (hipóxia), o metabolismo anaeróbio pelas células também pode levar à produção de ácidos orgânicos (p. ex., ácido láctico), em vez de $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Isso ocorre com frequência em indivíduos normais durante o exercício vigoroso. A fraca perfusão tecidual, como ocorre no caso de débito cardíaco reduzido, também pode levar ao metabolismo anaeróbio pelas células e, assim, à acidose. Nessas condições, os ácidos orgânicos se acumulam e o pH dos líquidos corporais diminui (acidose). O tratamento (p. ex., a administração de insulina no caso do diabetes) ou a melhora no suprimento de níveis de O_2 adequados aos tecidos (p. ex., no caso de má perfusão tecidual) resulta no metabolismo desses ácidos orgânicos em $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, que consome H^+ e assim ajuda a corrigir o distúrbio acidobásico.

Os ácidos não voláteis não circulam pelo corpo, mas são imediatamente neutralizados pelo HCO_3^- no LEC.



Esse processo de neutralização produz os sais de Na^+ dos ácidos fortes e remove HCO_3^- do LEC. Desse modo, o HCO_3^- minimiza o efeito desses ácidos fortes sobre o pH do LEC. Conforme observado anteriormente, o LEC contém aproximadamente 350 mEq de HCO_3^- . Se esse HCO_3^- não fosse reabastecido, a produção diária de ácidos não voláteis (≈ 70 mEq/dia) esgotaria o HCO_3^- do LEC dentro de 5 dias. Para manter o equilíbrio acidobásico, os rins devem reabastecer o HCO_3^- perdido pela neutralização dos ácidos não voláteis em um processo denominado excreção ácida renal líquida (EARL).

Excreção Ácida Renal Líquida

Sob condições estáveis, a PAEL deve ser igual à EARL para manter o equilíbrio acidobásico. Embora a PAEL varie de indivíduo para indivíduo e de um dia para outro em um dado indivíduo, ela não é fixa. Em vez disso, os rins regulam a EARL de acordo com a PAEL e, ao fazê-lo, repõem o HCO_3^- (novo) perdido pela neutralização de ácidos não voláteis. Além disso, os rins devem prevenir a perda de HCO_3^- na urina. Esta última tarefa é quantitativamente mais importante porque a carga filtrada de HCO_3^- é de aproximadamente 4.320 mEq/dia ($24 \text{ mEq/L} \times 180 \text{ L/dia} = 4.320 \text{ mEq/dia}$) em comparação com apenas 50 a 100 mEq/dia necessários para equilibrar a PAEL.

Tanto a reabsorção de HCO_3^- filtrado quanto a excreção de ácido são alcançadas por meio da secreção de H^+ pelos néfrons. Assim, em um único dia, os néfrons devem secretar aproximadamente 4.390 mEq de H^+ no líquido tubular. A maior parte do H^+ secretado serve para reabsorver a carga filtrada de HCO_3^- . Apenas 50 a 100 mEq de H^+ , uma quantidade equivalente à PAEL, são excretados na urina. Como resultado dessa excreção ácida, a urina normalmente é ácida.

Os rins não podem excretar urina com um pH mais ácido do que 4,0 a 4,5. Mesmo em uma urina com um pH de 4,0, apenas 0,1 mEq/L do H^+ pode ser excretado. Portanto, para excretar ácido suficiente, os rins excretam H^+ com tampões urinários, como o fosfato (P_i).^b Outros constituintes da urina também podem servir como tampões (p. ex., creatinina), embora seu papel seja menos importante do que o do P_i . Coletivamente, os vários tampões urinários são denominados ácidos tituláveis. Este termo é derivado do método pelo qual esses tampões são quantificados em laboratório. Tipicamente, é adicionado álcalis (OH^-) a uma amostra de urina para titular o seu pH ao do plasma (i.e., 7,4). A quantidade de álcalis adicionada é igual ao H^+ titulado por esses tampões urinários e é denominada ácido titulável.

A excreção de H^+ como ácido titulável é insuficiente para equilibrar a PAEL. Mecanismos adicionais e importantes pelo qual os rins contribuem para a manutenção do equilíbrio acidobásico é a síntese e excreção de amônia (NH_4^+). Os mecanismos envolvidos nesse processo são discutidos mais detalhadamente mais adiante neste capítulo. No que diz respeito à regulação renal do equilíbrio acidobásico, cada NH_4^+ excretado na urina resulta no retorno de um HCO_3^- para a circulação sistêmica, que reabastece o HCO_3^- perdido durante a neutralização dos ácidos não voláteis. Assim, a produção e a excreção de NH_4^+ , como a excreção de ácido titulável, são equivalentes à excreção de ácido pelos rins.

Em resumo, os rins contribuem para a homeostase acidobásica reabsorvendo a carga filtrada de HCO_3^- e excretando uma quantidade de ácido equivalente à PAEL. Esse processo pode ser quantificado da seguinte maneira:

$$EARL = (U_{NH_4^+} \times V) + (U_{TA} \times V) - (U_{HCO_3^-} \times V) \quad \text{Equação 37.7}$$

Em que $(U_{NH_4^+} \times V)$ e $(U_{TA} \times V)$ são as taxas de excreção (mEq/dia) de NH_4^+ e ácido titulável (AT) e $(U_{HCO_3^-} \times V)$ é a quantidade de HCO_3^- perdida na urina (equivalente ao H^+ adicionado ao corpo).^c Novamente, a manutenção do equilíbrio acidobásico significa que a excreção ácida líquida deve ser igual à produção de ácido não volátil. Na maior parte das condições, muito pouco HCO_3^- é excretado na urina. Assim, a excreção líquida de ácido reflete essencialmente a excreção de ácido titulável e NH_4^+ . Quantitativamente, o ácido titulável representa aproximadamente um terço e o NH_4^+ , dois terços da EARL.

Reabsorção de HCO_3^- ao Longo do Néfron

Como indicado pela Eq. 37.7, a excreção ácida líquida é maximizada quando pouco ou nenhum HCO_3^- é excretado na urina. Na verdade, na maioria das circunstâncias, pouco HCO_3^- aparece na urina. Como o HCO_3^- é filtrado livremente no glomérulo, aproximadamente 4.320 mEq/dia são entregues aos néfrons e então reabsorvidos. A Figura 37.2 resume a contribuição de cada segmento de néfron para a reabsorção do HCO_3^- filtrado.

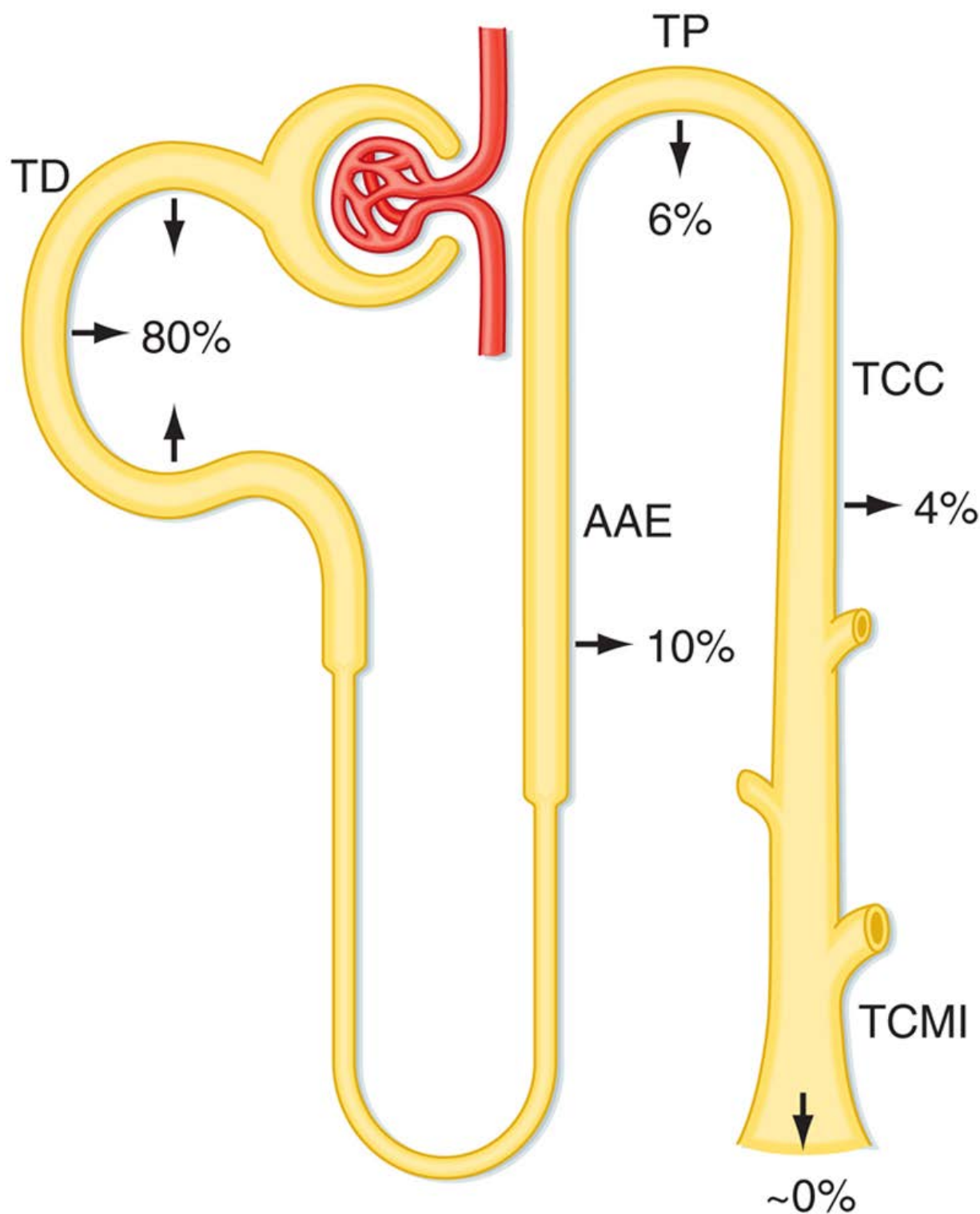


FIG. 37.2 Reabsorção de HCO_3^- por segmento. Mostra-se a fração da carga filtrada de HCO_3^- reabsorvida pelos vários segmentos do néfron. Normalmente, toda a carga filtrada de HCO_3^- é reabsorvida e pouco ou nenhum HCO_3^- resta na urina. TCC, túbulo coletor cortical; TD, túbulo distal; TCMI, túbulo coletor medular interno; TP, túbulo proximal; AAE, alça ascendente espessa.

O túbulo proximal reabsorve a maior parte da carga filtrada de HCO_3^- . A [Figura 37.3](#) resume os principais processos de transporte envolvidos. A secreção de H^+ pela membrana apical da célula ocorre tanto por um antitransportador Na^+/H^+ quanto pela H^+ -ATPase (tipo V). O antitransportador Na^+/H^+ (NHE3) é a via predominante para a secreção de H^+ (responde por aproximadamente dois terços da reabsorção de HCO_3^-) e utiliza o gradiente lúmen-célula $[\text{Na}^+]$ para conduzir esse processo (ou seja, secreção ativa secundária de H^+). No interior da célula, o H^+ e o HCO_3^- são produzidos em uma reação catalisada pela anidrase carbônica (AC-II). O H^+ é secretado no líquido tubular, enquanto o HCO_3^- sai da célula pela membrana basolateral e retorna ao sangue peritubular. A maior parte do HCO_3^- sai por intermédio de um

simportador que acopla o efluxo de Na^+ com o HCO_3^- (simportador de bicarbonato de sódio, NBC1). Um pouco do HCO_3^- sai da célula por outros transportadores, mas estes não são tão importantes quanto o simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$. Como observado na [Figura 37.3](#), a anidrase carbônica (AC-IV) também está presente na borda em escova e membrana basolateral da célula. As enzimas da borda em escova catalisam a desidratação do H_2CO_3 no líquido luminal, enquanto as enzimas localizadas na membrana basolateral facilitam a saída do HCO_3^- da célula. O movimento do CO_2 para dentro e fora da célula ocorre por meio da aquaporina 1 (AQP1), que está localizado tanto na membrana luminal quanto basolateral.

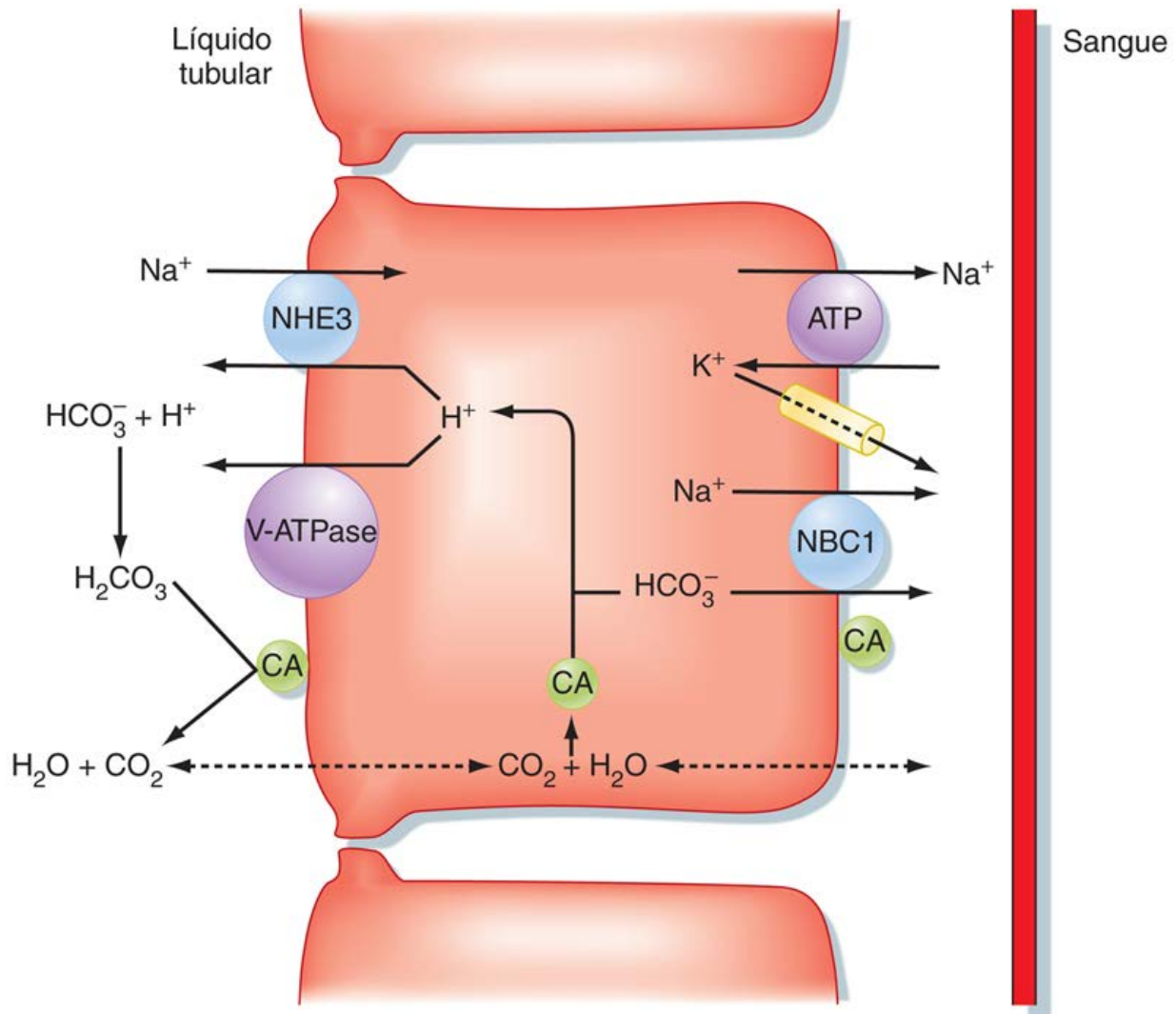
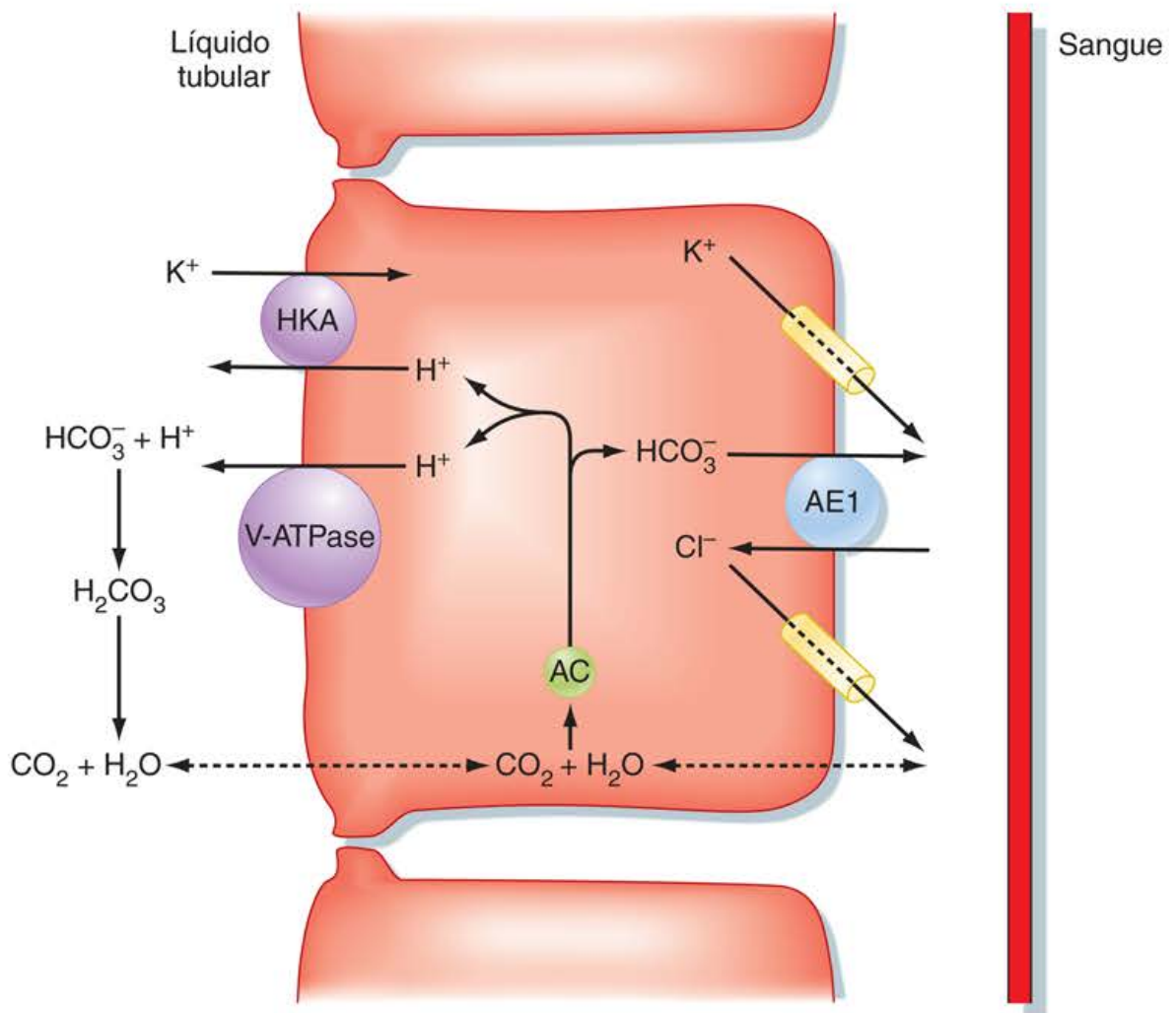


FIG. 37.3 Mecanismo celular para a reabsorção do HCO_3^- filtrado pelas células do túbulo proximal. Mostram-se apenas os transportadores principais H^+ e HCO_3^- . ATP, trifosfato de adenosina; AC, anidrase carbônica.

O mecanismo celular para a reabsorção de HCO_3^- pela alça ascendente espessa (AAE) da alça do néfron é muito semelhante ao do túbulo proximal. O H^+ é secretado por um antitransportador Na^+/H^+ e pela H^+ -ATPase. Como no túbulo proximal, o antitransportador Na^+/H^+ (NHE3) é a via predominante para a secreção de H^+ . A saída de HCO_3^- da célula envolve simultaneamente um simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC1) e um antitransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (permutador de ânions, AE-2). Alguns HCO_3^- também podem sair da célula pelos canais de Cl^- presentes na membrana basolateral.

O túbulo distal^d e o túbulo coletor reabsorvem a pequena quantidade de HCO_3^- que escapa de ser reabsorvida no túbulo proximal e na alça do néfron. A [Figura 37.4](#) mostra o mecanismo de transporte celular do $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ pelas células intercaladas localizadas nesses segmentos ([Cap. 33](#)).

Célula secretora de H^+



Célula secretora de HCO_3^-

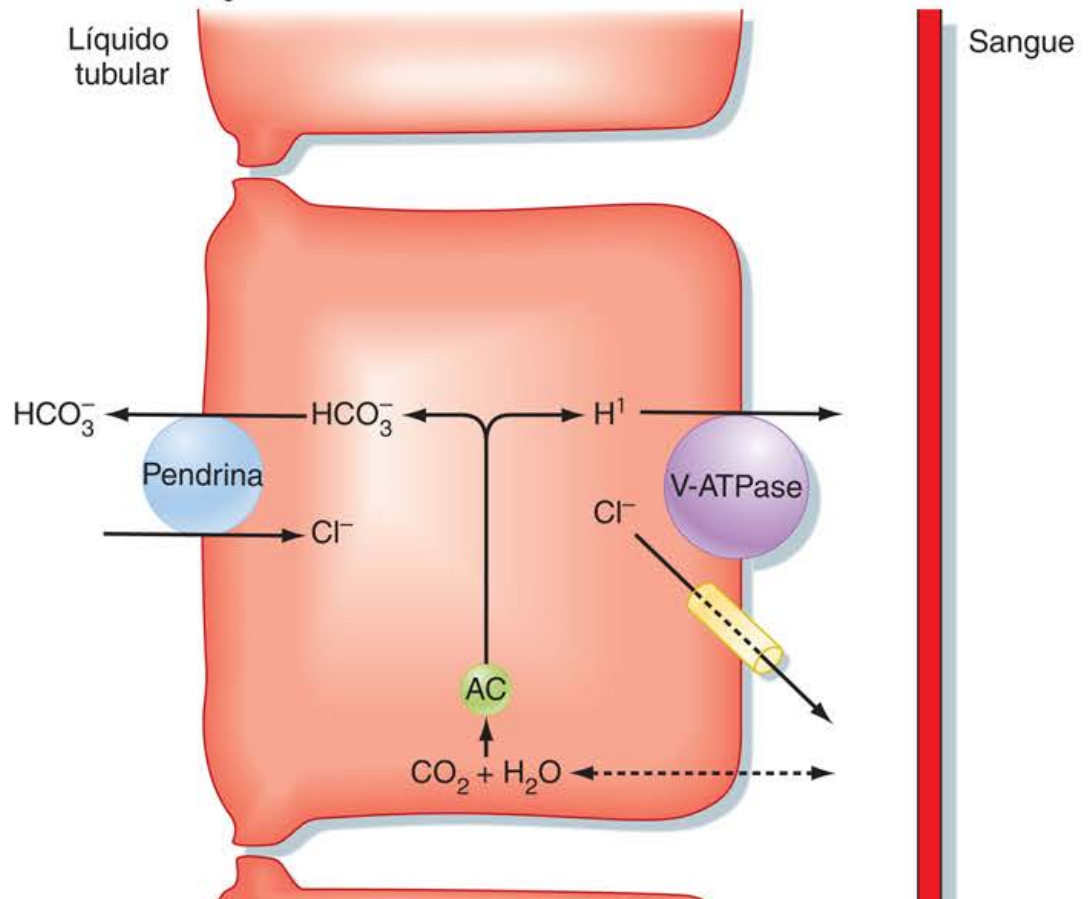




FIG. 37.4 Mecanismos celulares para a reabsorção e secreção de HCO_3^- pelas células intercaladas do túbulo distal e do túbulo coletor. Mostram-se apenas os transportadores principais de H^+ e HCO_3^- . ATP, trifosfato de adenosina; AC, anidrase carbônica.

Um tipo de célula intercalada secreta H^+ (reabsorve HCO_3^-) e é chamada célula intercalada A ou α . Dentro dessa célula, produzem-se H^+ e HCO_3^- pela hidratação do CO_2 , reação esta catalisada pela anidrase carbônica (AC-II). O H^+ é secretado no líquido tubular por meio de dois mecanismos. O primeiro envolve uma H^+ -ATPase de membrana apical (tipo V). O segundo associa a secreção de H^+ à reabsorção de K^+ por meio de uma H^+ - K^+ -ATPase semelhante à encontrada no estômago e no colo intestinal (HK α 1 e HK α 2). O HCO_3^- sai da célula pela membrana basolateral em troca de Cl^- (por meio de um antitransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, o AE-1) e entra no sangue capilar peritubular.

Uma segunda população de células intercaladas secreta HCO_3^- , em vez de H^+ , no líquido tubular (também chamadas células intercaladas B ou β).^e

Nessas células, a H^+ -ATPase (tipo V) está localizada na membrana basolateral e o antitransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, na membrana apical (Fig. 37.4). O antitransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ da membrana apical é, no entanto, diferente do encontrado na membrana basolateral das células intercaladas secretadoras de H^+ e foi identificado como pendrina. A atividade da célula intercalada secretora de HCO_3^- é aumentada durante a alcalose metabólica, quando os rins devem excretar o excesso de HCO_3^- . Contudo, na maior parte das condições (p. ex., ingestão de uma dieta contendo carne), a secreção de H^+ predomina nesses segmentos.^f

A membrana apical das células do túbulo coletor não é muito permeável ao H^+ , de modo que o pH do líquido tubular pode se tornar bastante ácido. Na verdade, o líquido tubular mais ácido ao longo do néfron (pH = 4,0 a 4,5) é produzido lá. Em comparação, a permeabilidade do túbulo proximal ao H^+ e ao HCO_3^- é muito maior, e o pH do líquido tubular cai para apenas 6,5 nesse segmento. Conforme explicado mais tarde, a capacidade do túbulo coletor de baixar o pH do líquido tubular é criticamente importante para a excreção urinária de ácidos tituláveis e NH_4^+ .

Regulação da Secreção de H^+

Vários fatores influenciam a secreção de H^+ e, portanto, a reabsorção do HCO_3^- filtrado pelas células do néfron. Do ponto de vista fisiológico, o principal fator que regula a secreção de H^+ pelo néfron é uma alteração no equilíbrio acidobásico sistêmico. Assim, a acidose estimula a EARL, enquanto esta é reduzida durante a alcalose.

A resposta dos rins a alterações no equilíbrio acidobásico inclui tanto as alterações imediatas na atividade e/ou na quantidade de transportadores na membrana quanto as alterações mais em longo prazo na síntese de transportadores. Por exemplo, com a acidose metabólica, a secreção de H^+ é estimulada por múltiplos mecanismos, dependendo do segmento de néfron específico. Em primeiro lugar, a diminuição no pH intracelular que ocorre com a acidose produzirá um gradiente H^+ no líquido celular versus tubular mais favorável e, assim, tornará a secreção de H^+ pela membrana apical mais energeticamente favorável. Em segundo lugar, a diminuição do pH pode levar a alterações alostéricas nas proteínas de transporte, alterando, assim, a sua cinética. Por último, os transportadores podem ser transportados para a membrana a partir das vesículas intracelulares. Com a acidose em longo prazo, a abundância de transportadores aumenta, quer pelo aumento na transcrição dos genes transportadores apropriados, quer pela tradução aumentada do RNAm do transportador.



Ao nível celular

As células renais expressam receptores que monitoram o estado acidobásico e, portanto, desempenham um papel essencial na regulação dos transportadores H^+ e HCO_3^- ao longo do néfron (Fig. 37.5). Por exemplo, localizou-se um receptor H^+ acoplado à proteína G (GPCR-GPR4) no túbulo coletor. A ativação desse receptor por um aumento na $[\text{H}^+]$ do LEC estimula a secreção de H^+ . Também no túbulo coletor, as células intercaladas secretoras de HCO_3^- (CI B ou β) expressam um receptor basolateral relacionado com a insulina (IRR), que é uma tirosina quinase, que é ativada por um aumento na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC e estimula a secreção de HCO_3^- pela célula. Uma adenilil ciclase solúvel (sAC) regulada pelo HCO_3^- intracelular também parece atuar na regulação da secreção de H^+ pelo túbulo coletor. No túbulo proximal,

as tirosina quinases receptoras da membrana basolateral (ErbB1 e ErbB2) detectam alterações na PCO_2 do LEC. A ativação desses receptores por um aumento na PCO_2 resulta na produção de angiotensina II, que, atuando no lúmen via receptores AT-1A, estimula a secreção de H^+ /reabsorção de HCO_3^- . Também no túbulo proximal, a tirosina quinase não receptora (Pyk2) detecta a $[\text{H}^+]$ intracelular. Quando ativada por um aumento na $[\text{H}^+]$ intracelular, a secreção de H^+ /reabsorção de HCO_3^- é estimulada. Por fim, a passagem por vários canais iônicos (p. ex., o canal medular externo renal de K^+ [ROMK]) é afetada por alterações no pH do LEC ou do LIC. Estes também têm o potencial de atuar como sensores acidobásicos celulares.

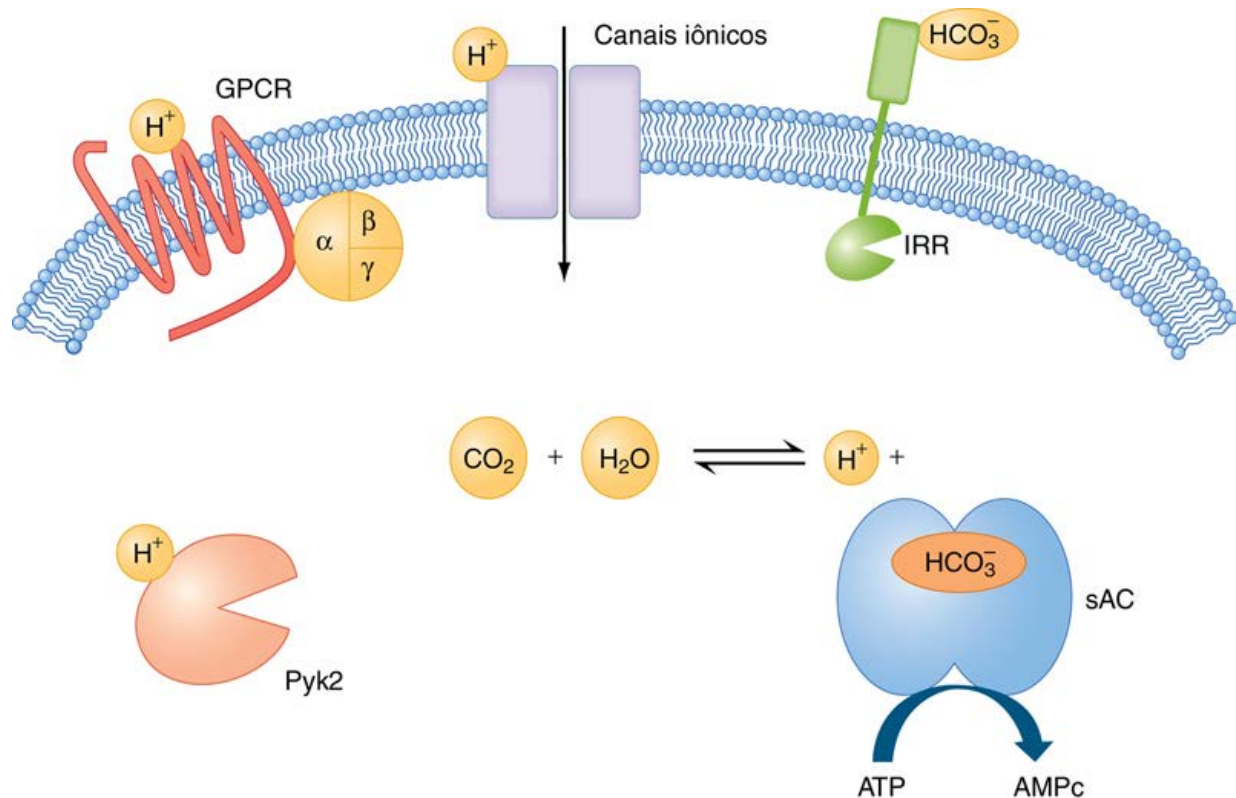


FIG. 37.5 Exemplos de sensores celulares de H^+ e HCO_3^- . ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; GPCR, receptor acoplado à proteína G; IRR, receptor relacionado com o receptor de insulina; Pyk2, tirosina quinase não receptora; SAC, adenilil ciclase solúvel. (Adaptado de: Levin LR, Buck J. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 347)



Ao nível celular

No túbulo proximal, a acidose metabólica aumenta a cinética de transporte do antitransportador Na^+/H^+ (NHE3) e a expressão do antitransportador Na^+/H^+ de membrana apical, H^+ -ATPase e simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBCe1). No túbulo coletor, a acidose leva à inserção exocítica de H^+ -ATPase na membrana apical das células intercaladas. Com a acidose em longo prazo, a abundância de transportadores acidobásicos chave é aumentada no túbulo proximal (NHE3 e NBCe1) e nas células intercaladas do túbulo coletor (H^+ -ATPase e AE1). Por fim, a acidose diminui a expressão do antitransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (pendrina) nas células intercaladas secretoras de HCO_3^- .

Embora alguns dos efeitos que foram descritos possam ser atribuíveis diretamente à acidose, muitas dessas mudanças no transporte celular de H^+ são mediadas por hormônios ou outros fatores. Três mediadores conhecidos da resposta renal à acidose são a endotelina, o cortisol e a angiotensina II. A endotelina (ET-1) é produzida pelas células endoteliais e do túbulo proximal. Com a acidose, a secreção de ET-1 é aumentada. No túbulo proximal, a ET-1 estimula a fosforilação e a subsequente inserção do antitransportador Na^+/H^+ na membrana apical, além da inserção do simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ na membrana basolateral. A ET-1 pode também mediar a resposta à acidose em outros segmentos do néfron. A acidose também estimula a secreção do hormônio glicocorticoide cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol aumenta a abundância do antitransportador Na^+/H^+ e do simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ no túbulo proximal. A angiotensina II é produzida nas células do

túbulo proximal em resposta à acidose, sendo secretada no líquido tubular, onde se liga ao receptor da angiotensina I e, assim, estimula a secreção de H^+ /reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo proximal. Tanto o cortisol quanto a angiotensina II também estimulam a produção e a secreção de NH_4^+ pelo túbulo proximal, que, como descrito mais adiante, é um componente importante da resposta do rim à acidose.

A acidose também estimula a secreção de paratormônio (PTH), o qual inibe a reabsorção de fosfato (P_i) pelo túbulo proximal (Cap. 36). Ao fazê-lo, mais P_i é entregue ao néfron distal, onde atua como um tampão urinário e, assim, aumenta a capacidade dos rins de excretar ácido titulável.

A resposta dos rins à alcalose é menos bem caracterizada. A EARL é diminuída em decorrência do aumento na excreção urinária de HCO_3^- e porque a excreção de ácido titulável e NH_4^+ é reduzida. Os fatores que regulam essa resposta não estão bem caracterizados.

Outros fatores não necessariamente relacionados com a manutenção do equilíbrio acidobásico podem influenciar a secreção de H^+ pelas células do néfron. Como um transportador H^+ importante no néfron é o antitransportador Na^+/H^+ , os fatores que alteram a reabsorção de Na^+ podem afetar secundariamente a secreção de H^+ . Por exemplo, com a contração do volume (balanço negativo de Na^+), a reabsorção de Na^+ pelo néfron é aumentada (Cap. 35), incluindo a reabsorção de Na^+ por meio do antitransportador Na^+/H^+ . Como resultado, a secreção de H^+ é aumentada. Isso ocorre por vários mecanismos. Um mecanismo envolve o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que é ativado pela contração do volume. Conforme observado anteriormente, a angiotensina II atua no túbulo proximal, estimulando o antitransportador de membrana apical Na^+/H^+ , bem como o simportador basolateral Na^+/HCO_3^- . Em menor grau, a angiotensina II estimula a secreção de H^+ na AAE da alça do néfron e na porção inicial do túbulo distal, um processo também mediado pelo antitransportador Na^+/H^+ . A principal ação da aldosterona no túbulo distal e no túbulo coletor é estimular a reabsorção de Na^+ pelas células principais (Cap. 34), no entanto também estimula as células intercaladas desses segmentos a secretar H^+ . Esse efeito é indireto e direto. Ao estimular a reabsorção de Na^+ pelas células principais, a aldosterona hiperpolariza a tensão transepitelial (isto é, o lúmen torna-se eletricamente mais negativo). Essa alteração na tensão transepitelial facilita, então, a secreção de H^+ pelas células intercaladas. Além desse efeito indireto, a aldosterona (e a angiotensina II) atua diretamente sobre as células intercaladas, estimulando a secreção de H^+ por meio da H^+ -ATPase e H^+,K^+ -ATPase.

Outro mecanismo pelo qual a contração do volume do LEC (VLEC) aumenta a secreção de H^+ (reabsorção de HCO_3^-) é por mudanças nas forças de Starling dos capilares peritubulares. Conforme descrito nos Capítulos 34 e 35, a contração do VLEC altera as forças de Starling dos capilares peritubulares da AAE, de modo que a reabsorção global dos túbulos proximais é aumentada. Com essa reabsorção melhorada, uma maior parcela da carga filtrada de HCO_3^- é reabsorvida.

O balanço de potássio influencia a secreção de H^+ pelo túbulo proximal. A hipocalemia estimula e a hipercalemia inibe a secreção de H^+ . Acredita-se que as alterações induzidas pelo K^+ no pH intracelular são responsáveis, pelo menos em parte, por esse efeito, com a hipocalemia acidificando e a hipercalemia alcalinizando as células. A hipocalemia também estimula a secreção de H^+ pelo túbulo coletor, o que ocorre como resultado do aumento da expressão da H^+,K^+ -ATPase nas células intercaladas.

Formação de HCO_3^- Novo

Conforme discutido anteriormente, a reabsorção da carga filtrada de HCO_3^- é importante para maximizar a EARL, no entanto a reabsorção de HCO_3^- isoladamente não repõe o HCO_3^- perdido durante a neutralização dos ácidos não voláteis produzidos durante o metabolismo. Para manter o equilíbrio acidobásico, os rins devem repor o HCO_3^- perdido com HCO_3^- novo. A produção de HCO_3^- novo ocorre pela excreção de ácido titulável e pela síntese e excreção de NH_4^+ .

A produção de HCO_3^- novo como resultado da excreção de ácido titulável é ilustrada na Figura 37.6. Em decorrência da reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo proximal e pela alça do néfron, o líquido que chega ao túbulo distal e ao túbulo coletor normalmente contém pouco HCO_3^- . Assim, quando o H^+ é secretado, ele irá se combinar a tampões não HCO_3^- (principalmente P_i) e ser excretado como ácido titulável. Como o H^+ foi produzido no interior da célula pela hidratação do CO_2 , também é produzido um HCO_3^- . Este HCO_3^- é devolvido ao LEC como HCO_3^- novo. Conforme observado, a excreção de P_i aumenta com a acidose, no entanto, mesmo com o aumento no P_i disponível para a formação de ácido titulável, essa resposta é insuficiente para produzir a quantidade necessária de HCO_3^- novo. O restante da nova geração de HCO_3^- ocorre como resultado da produção e da excreção de NH_4^+ .

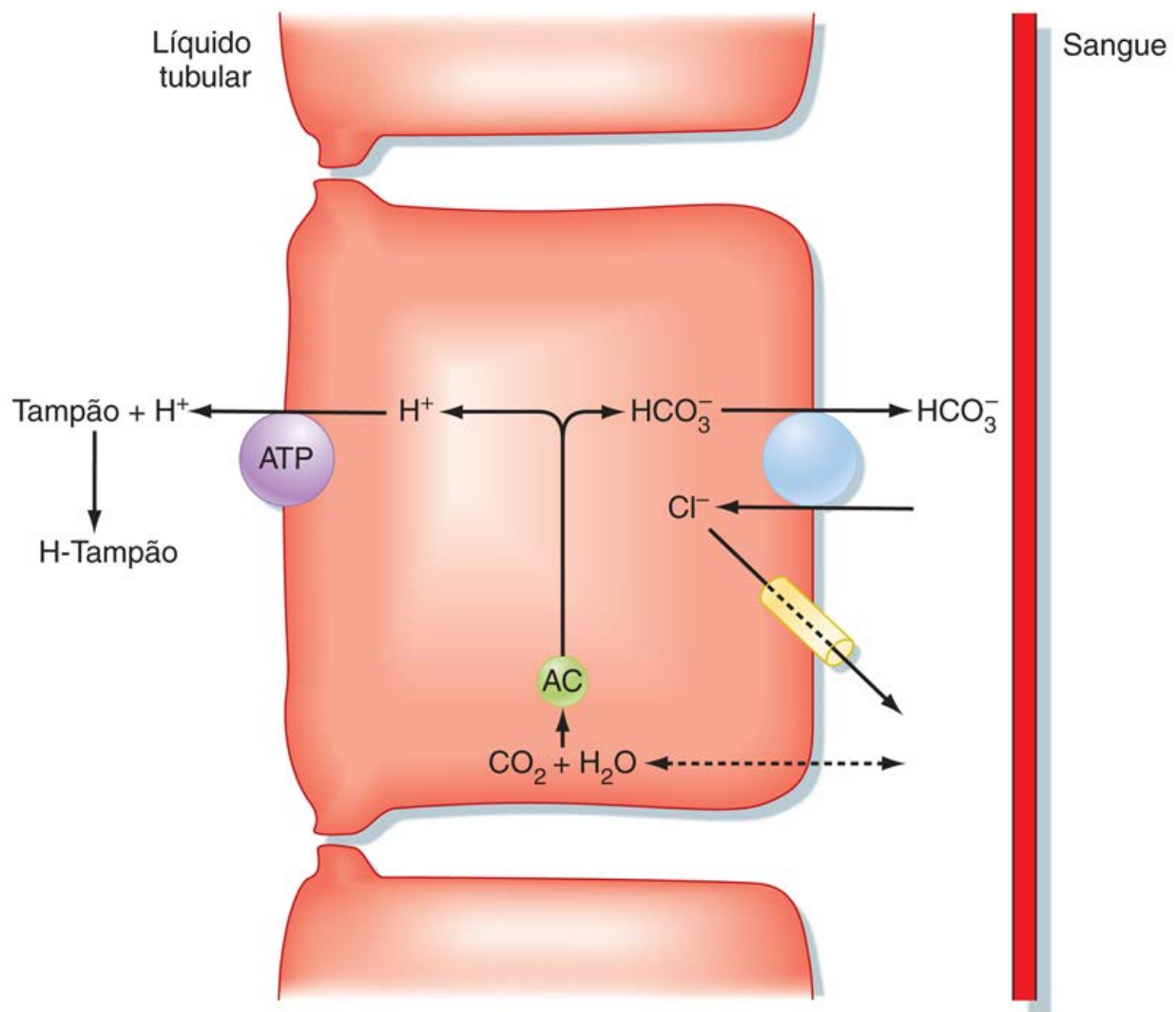


FIG. 37.6 Esquema geral de excreção de H^+ com não HCO_3^- tampões urinários (ácido titulável). O tampão urinário primário é fosfato (HPO_4^{2-}). É mostrada uma célula intercalada com secreção H^+ . Para simplificar, apenas a H^+ -ATPase é representada. A secreção de H^+ pela H^+ , K^+ -ATPase também titula os tampões lúminais. ATP, trifosfato de adenosina; AC, anidrase carbônica.

O NH_4^+ é produzido pelos rins, e sua síntese e subsequente excreção adicionam HCO_3^- ao LEC. É importante citar que esse processo é regulado em resposta aos requisitos acidobásicos do corpo.

O NH_4^+ é produzido nos rins por meio do metabolismo da glutamina. Essencialmente, os rins metabolizam a glutamina, excretam NH_4^+ e adicionam HCO_3^- ao corpo. No entanto, a formação de HCO_3^- novo por meio desse processo depende da capacidade dos rins de excretar NH_4^+ na urina. Se o NH_4^+ não é excretado na urina, mas entra na circulação sistêmica, ele é convertido em ureia pelo fígado. Este processo de conversão produz H^+ , que é então tamponado pelo HCO_3^- . Assim, a produção de ureia a partir do NH_4^+ produzido pelos rins consome HCO_3^- e nega a formação de HCO_3^- pela síntese e excreção de NH_4^+ pelos rins. Os rins, no entanto, normalmente excretam NH_4^+ na urina e, assim, produzem HCO_3^- novo.

O processo pelo qual os rins excretam NH_4^+ é complexo. A Figura 37.7 ilustra as características essenciais desse processo. O NH_4^+ é produzido a partir da glutamina nas células do túbulo proximal, em um processo denominado amoniogênese. Cada molécula de glutamina produz duas moléculas de NH_4^+ e o ânion divalente 2-oxoglutarato²⁻. O metabolismo deste ânion fornece, por fim, duas moléculas de HCO_3^- . O HCO_3^- sai da célula pela membrana basolateral e entra no sangue peritubular como HCO_3^- novo. O NH_4^+ sai da célula pela membrana apical e entra no líquido tubular. O mecanismo primário para a secreção de NH_4^+ no líquido tubular envolve o antitransportador Na^+/H^+ , com substituição de NH_4^+ por H^+ . Além disso, alguns NH_3 podem se difundir para fora da célula, para o líquido tubular, onde são protonados em NH_4^+ .

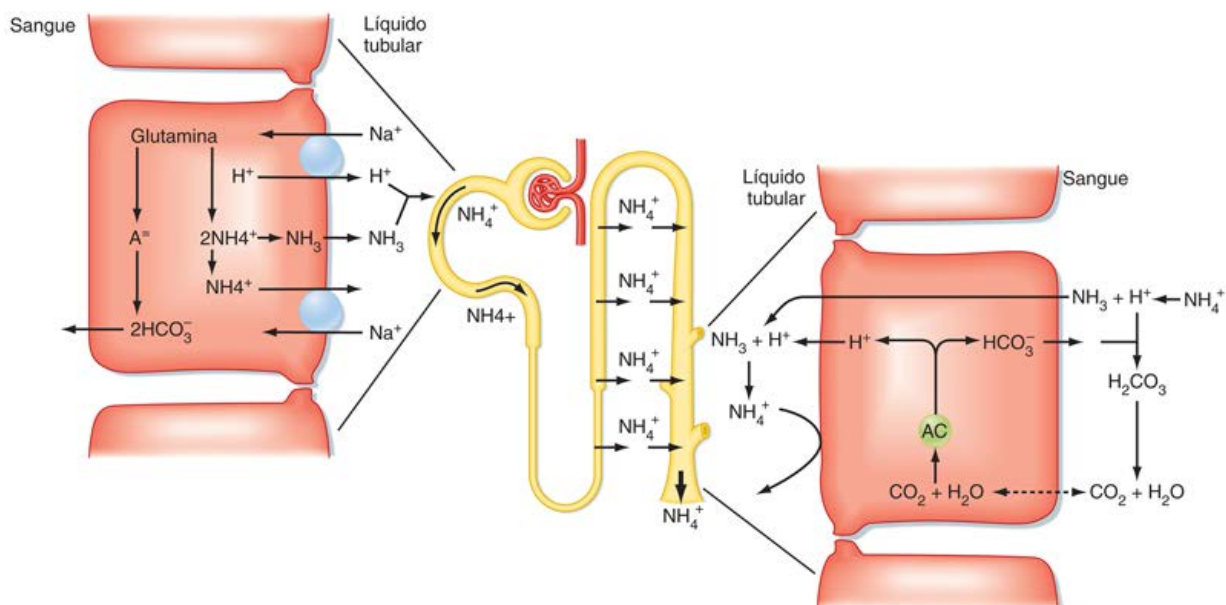


FIG. 37.7 Produção, transporte e excreção de NH_4^+ pelo néfron. A glutamina é metabolizada em NH_4^+ e HCO_3^- no túbulo proximal. O NH_4^+ é secretado no lúmen e o HCO_3^- entra no sangue. O NH_4^+ secretado é reabsorvido na alça do néfron, principalmente pela alça ascendente espessa, e se acumula no interstício medular. O NH_3 é secretado pelo túbulo coletor via glicoproteínas rhesus, e a secreção de H^+ aprisiona NH_4^+ no lúmen. Para cada molécula de NH_4^+ excretada na urina, uma molécula de HCO_3^- "novo" é adicionada de volta ao LEC. AC, anidrase carbônica.

Uma porção significativa do NH_4^+ secretado pelo túbulo proximal é reabsorvida pela alça do néfron. A AAE é o principal local da reabsorção de NH_4^+ , com substituição de NH_4^+ por K^+ no simportador $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Além disso, a tensão transepitelial positiva para o lúmen nesse segmento impulsiona a reabsorção paracelular de NH_4^+ .

O NH_4^+ reabsorvido pela AAE da alça do néfron acumula-se no interstício medular. A partir daí, é então secretado no líquido tubular pelo túbulo coletor.

As células do túbulo coletor expressam dois transportadores de membrana NH_3 , conhecidos como glicoproteínas Rhesus (Rh) (RhBG e RhCG).⁸ O RhBG está presente na membrana basolateral das células intercaladas secretoras de H^+ e células principais, e o RhCG está presente nas membranas apical e basolateral dessas células. Conforme ilustrado na Figura 37.7, o NH_3 é transportado ao longo do túbulo coletor, em um processo tradicionalmente chamado de difusão não iônica. O NH_3 secretado é protonado no lúmen do túbulo como resultado da secreção de H^+ pelas células intercaladas. Uma vez que a membrana apical tem uma baixa permeabilidade ao NH_4^+ , este é efetivamente aprisionado no lúmen tubular, em um processo tradicionalmente denominado aprisionamento por difusão.

A secreção de H^+ pelo túbulo coletor é essencial para a excreção de NH_4^+ . Se a secreção de H^+ pelo túbulo coletor for inibida, o NH_4^+ reabsorvido pela AAE da alça do néfron não será excretado na urina. Em vez disso, será devolvido à circulação sistêmica, onde, como descrito anteriormente, será convertido em ureia pelo fígado e consumirá HCO_3^- no processo. Assim, HCO_3^- novo é produzido durante o metabolismo da glutamina pelas células do túbulo proximal, contudo o processo global não está completo até que o NH_4^+ seja excretado (isto é, a produção de ureia a partir do NH_4^+ pelo fígado é impedida). Assim, a excreção de NH_4^+ na urina pode ser utilizada como um marcador do metabolismo da glutamina no túbulo proximal.



Na clínica

A avaliação da excreção de NH_4^+ pelos rins é feita indiretamente, porque não há testes de NH_4^+ urinário rotineiramente disponíveis. Considere, por exemplo, o caso da acidose metabólica, em que a resposta renal apropriada é aumentar a excreção ácida líquida. Consequentemente, pouco ou nenhum HCO_3^- aparecerá na urina, a urina será ácida e a excreção de NH_4^+ será aumentada. Para avaliar isso, e especialmente a quantidade de NH_4^+ excretada, a "carga urinária líquida", ou "intervalo aniônico da urina", pode ser calculada medindo-se as concentrações urinárias de Na^+ , K^+ e Cl^- :

$$\text{Intervalo aniônico da urina} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$$

O conceito de intervalo aniônico da urina durante uma acidose metabólica pressupõe que os principais cátions na urina são Na^+ , K^+ e NH_4^+ e que o maior ânion é o Cl^- (com pH urinário $< 6,5$, praticamente sem HCO_3^- presente). Como resultado, o intervalo aniônico da urina produzirá um valor negativo quando NH_4^+ estiver sendo excretado. Na verdade, a ausência de um intervalo aniônico da urina ou a existência de um valor positivo indica um defeito renal na produção e excreção de NH_4^+ . Como resultado líquido, um HCO_3^- novo é retornado à circulação sistêmica para cada NH_4^+ excretado na urina.

Uma característica importante do sistema NH_4^+ renal é que ele é regulado pelo equilíbrio acidobásico sistêmico. Como já descrito, os níveis de cortisol aumentam com a acidose, assim como a secreção de angiotensina II no lúmen do túbulo proximal. Tanto o cortisol quanto a angiotensina II estimulam a amoniogênese (isto é, a produção de NH_4^+ a partir da glutamina). Durante a acidose sistêmica, estimulam-se as enzimas das células do túbulo proximal responsáveis pelo metabolismo da glutamina, o que envolve a síntese de enzima nova e requer vários dias para a adaptação completa. Com os níveis aumentados dessas enzimas, a produção de NH_4^+ é elevada, possibilitando a produção aumentada de HCO_3^- novo. Por outro lado, o metabolismo da glutamina é reduzido com a alcalose. A acidose também aumenta a abundância de RhBG e RhCG no túbulo coletor. Assim, a capacidade de secretar NH_4^+ também é melhorada.

Resposta aos Distúrbios Acidobásicos

O pH do LEC é mantido em um intervalo muito estreito (7,35 a 7,45).^h A análise da Eq. 37.3 mostra que o pH do LEC varia quando a $[\text{HCO}_3^-]$ ou a PCO_2 são alteradas. Como já observado, os distúrbios no equilíbrio acidobásico que resultam de uma alteração na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC são denominados distúrbios acidobásicos metabólicos, enquanto aqueles resultantes de uma alteração na PCO_2 são denominados distúrbios acidobásicos respiratórios. Os rins são os principais responsáveis pela regulação da $[\text{HCO}_3^-]$, enquanto os pulmões regulam a PCO_2 . Quando um distúrbio acidobásico se desenvolve, o corpo usa vários mecanismos para se defender contra a mudança no pH do LEC. Esses mecanismos de defesa não corrigem o distúrbio acidobásico, limitando-se a minimizar a alteração no pH imposta pelo distúrbio. A restauração do pH sanguíneo ao seu valor normal requer a correção do processo ou dos processos subjacentes que produziram o distúrbio acidobásico. O corpo tem três mecanismos gerais para se defender contra alterações no pH do líquido corporal produzidas por distúrbios acidobásicos: (1) tampões extracelulares e intracelulares, (2) ajustes na PCO_2 do sangue por meio de alterações na frequência respiratória e (3) ajustes na EARL.

Tampões Extracelulares e Intracelulares

A primeira linha de defesa contra os distúrbios acidobásicos são os tampões extracelulares e intracelulares. A resposta dos tampões extracelulares é praticamente instantânea, enquanto a resposta dos tampões intracelulares é mais lenta e pode levar vários minutos.

Os distúrbios metabólicos que resultam da adição de ácidos ou álcalis não volátil aos líquidos corporais são tamponados nos compartimentos extracelular e intracelular. O sistema tampão do HCO_3^- é o principal tampão do LEC. Quando ácido não volátil é adicionado aos líquidos corporais (ou álcalis são perdidos do corpo), o HCO_3^- é consumido durante o processo de neutralização da carga ácida e a $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC é reduzida. Por outro lado, quando álcalis não voláteis são adicionados aos líquidos corporais (ou ácido é perdido do corpo), H^+ é consumido, fazendo que mais HCO_3^- seja produzido pela dissociação do H_2CO_3 . Consequentemente, a $[\text{HCO}_3^-]$ aumenta.

Embora o sistema tampão do HCO_3^- seja o principal tampão do LEC, o P_i e as proteínas plasmáticas fornecem um tampão extracelular adicional. A ação combinada dos processos de tamponamento do HCO_3^- , P_i e proteínas plasmáticas representa aproximadamente 50% do tamponamento de uma carga ácida não volátil e 70% de uma carga alcalina não volátil. O restante do tamponamento sob essas duas condições ocorre intracelularmente. O tamponamento intracelular envolve o movimento do H^+ para dentro das células (durante o tamponamento de ácidos não voláteis) ou o movimento do H^+ para fora das células (durante o tamponamento de álcalis não voláteis). O H^+ é titulado no interior da célula pelo HCO_3^- , P_i e grupos histidina nas proteínas.

O osso representa uma fonte adicional de tamponamento extracelular, no entanto, com a acidose, o tamponamento pelo osso resulta em sua desmineralização.

Quando ocorrem distúrbios acidobásicos respiratórios, o pH do líquido corporal muda como resultado de alterações na PCO_2 . Praticamente todo o tamponamento nas doenças acidobásicas respiratórias ocorre intracelularmente. Quando a PCO_2 aumenta (acidose respiratória), o CO_2 desloca-se para dentro da célula, onde se combina com o H_2O para formar H_2CO_3 , que então se dissocia em H^+ e HCO_3^- . Um pouco do H^+ é tamponado pelas proteínas celulares, e o HCO_3^- sai da

célula e oxida o LEC [HCO_3^-]. Esse processo é revertido quando a PCO_2 está reduzida (alcalose respiratória). Sob esta condição, a reação de hidratação ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$) é deslocada para a esquerda pela diminuição na PCO_2 . Como resultado, a reação de dissociação ($\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) também se desloca para a esquerda, reduzindo o LEC [HCO_3^-].

Compensação Respiratória

Os pulmões são a segunda linha de defesa contra os distúrbios acidobásicos. Conforme indicado pela equação de Henderson-Hasselbalch (Eq. 37.2), mudanças na PCO_2 alteram o pH do sangue: um aumento diminui o pH e uma redução aumenta o pH.

A frequência respiratória determina a PCO_2 . O aumento na ventilação diminui a PCO_2 , enquanto a diminuição na ventilação a aumenta (Fig. 37.8). A PCO_2 e o pH do sangue são reguladores importantes da frequência respiratória. Quimiorreceptores localizados no tronco encefálico (superfície ventral do bulbo) e na periferia (corpos carótico e aórtico) detectam mudanças na PCO_2 e $[\text{H}^+]$ e alteram adequadamente a frequência respiratória. Assim, quando ocorre acidose metabólica, um aumento na $[\text{H}^+]$ (diminuição do pH) estimula a frequência respiratória. Por outro lado, durante a alcalose metabólica, uma diminuição na $[\text{H}^+]$ (aumento do pH) reduz a frequência respiratória. Na hiperventilação máxima, a PCO_2 pode ser reduzida para aproximadamente 10 mmHg. Como a hipóxia, um potente estimulador da ventilação, também se desenvolve com a hipoventilação, o grau de aumento da PCO_2 é limitado. Em um indivíduo normal, a hipoventilação não pode elevar a PCO_2 acima de 60 mmHg. A resposta respiratória aos distúrbios metabólicos acidobásicos pode ser iniciada em minutos, porém exigir várias horas para ser concluída.

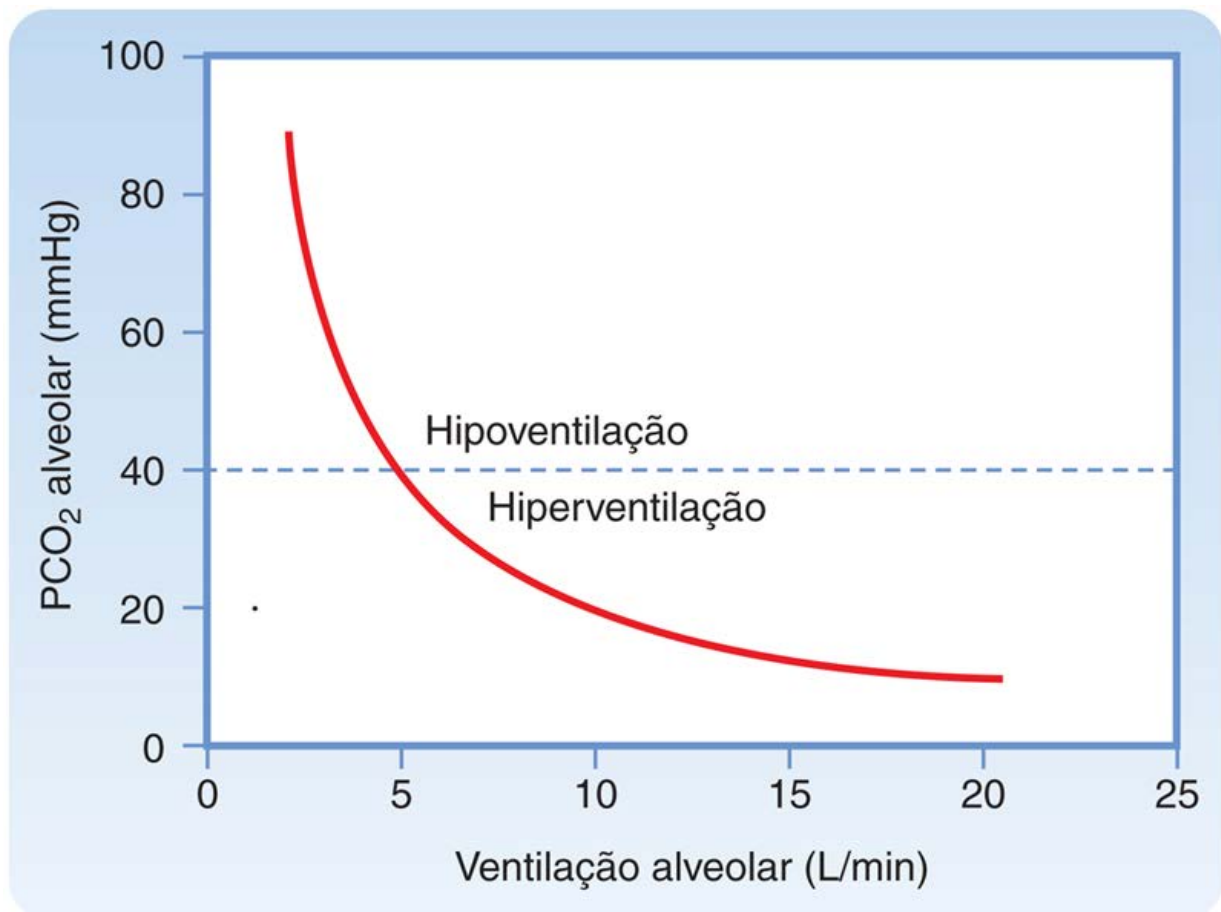


FIG. 37.8 Efeito da frequência respiratória na PCO_2 alveolar e, portanto, na PCO_2 no sangue arterial.

Compensação Renal

A terceira e última linha de defesa contra distúrbios acidobásicos envolve os rins. Em resposta a uma alteração no pH plasmático e na PCO_2 , os rins fazem ajustes adequados na excreção de EARL. A resposta renal pode precisar de vários dias para se completar, porque leva horas a dias para aumentar a síntese e a atividade das enzimas do túbulo proximal envolvidas na produção de NH_4^+ . No caso de acidose (aumento $[\text{H}^+]$ ou PCO_2), estimula-se a secreção de H^+ pelo néfron e toda a carga filtrada de HCO_3^- é reabsorvida. A excreção ácida titulável é aumentada e a produção e a excreção de

NH_4^+ também são estimuladas, aumentando, assim, a EARL (Fig. 37.9). O HCO_3^- novo produzido durante o processo de excreção ácida líquida é adicionado ao corpo, e a $[\text{HCO}_3^-]$ do plasma aumenta.

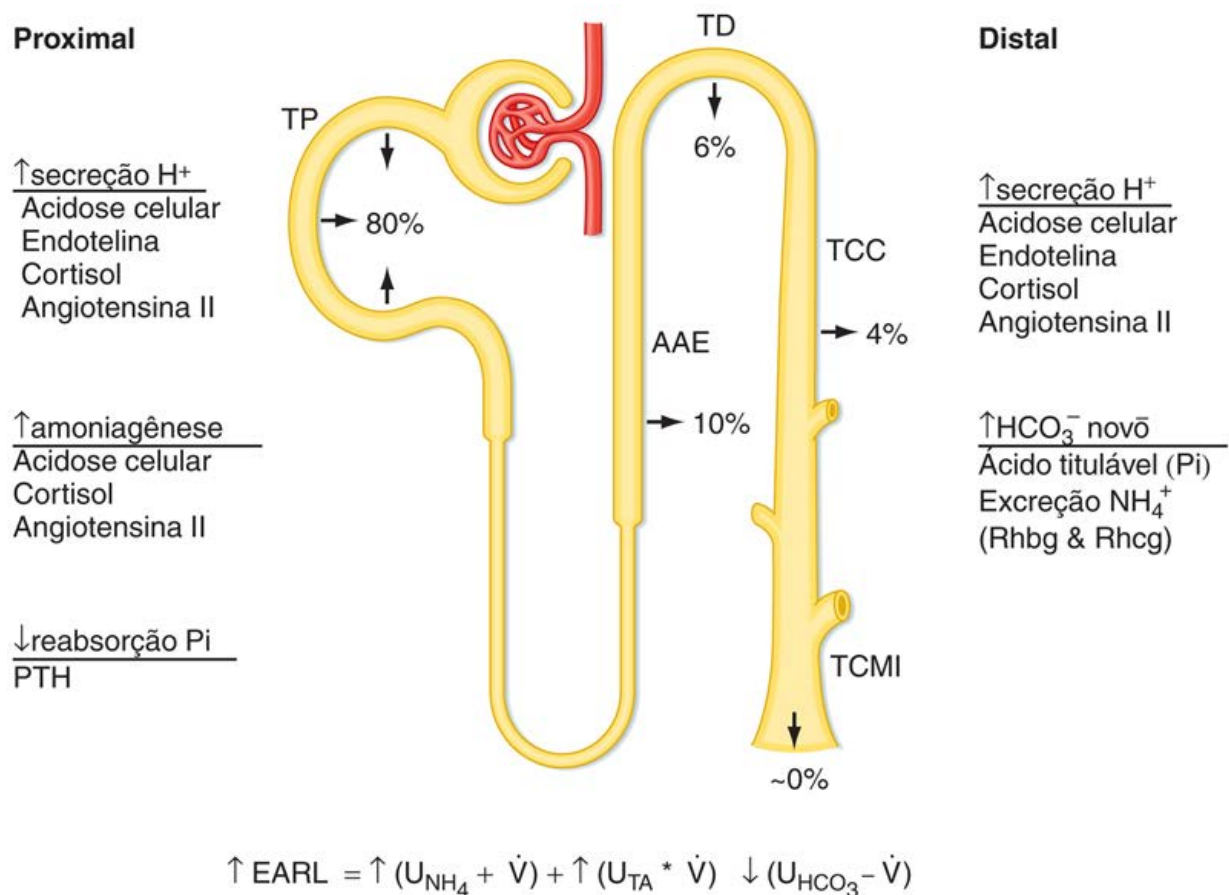


FIG. 37.9 Resposta do néfron à acidose. P_i , fosfato; PTH, paratormônio; Rhbg & Rhcg, glicoproteínas rhesus; EARL, excreção ácida renal líquida; AT, ácido titulável; V, taxa de fluxo de urina.

Quando há alcalose metabólica (diminuição $[\text{H}^+]$), a carga filtrada de HCO_3^- é aumentada (a $[\text{HCO}_3^-]$ do plasma é elevada). Com a alcalose respiratória (diminuição na PCO_2), a $[\text{HCO}_3^-]$ do plasma é diminuída, portanto a carga filtrada é reduzida. Em ambas as condições, a secreção de H^+ pelo néfron é inibida. Como resultado, a excreção de HCO_3^- é aumentada. Ao mesmo tempo, diminui-se a excreção de ácido titulável e de NH_4^+ . Assim, a EARL é diminuída e aparece HCO_3^- na urina. Além disso, um pouco de HCO_3^- é secretado na urina pelas células intercaladas secretoras de HCO_3^- do túbulo distal e do túbulo coletor. Com o aumento na excreção de HCO_3^- , a $[\text{HCO}_3^-]$ do plasma diminui.



Na clínica

A perda de conteúdo gástrico do corpo (i.e, vômitos, aspiração nasogástrica) produz alcalose metabólica secundária à perda de HCl . Se a perda de fluido gástrico for significativa, ocorre contração do VLEC. Sob essa condição, os rins não são capazes de excretar quantidades suficientes de HCO_3^- para compensar a alcalose metabólica. A incapacidade dos rins de excretar HCO_3^- é decorrente da necessidade de reduzir a excreção de Na^+ para corrigir a contração do VLEC. Como descrito anteriormente (Cap. 35 para obter detalhes), a resposta dos rins à contração do volume é reduzir a taxa de filtração glomerular, o que reduz a carga filtrada de HCO_3^- e aumenta a reabsorção de Na^+ ao longo do néfron. A ocorrência de uma grande quantidade de reabsorção de Na^+ via antitransportador Na^+/H^+ resulta em um aumento na secreção de H^+ (reabsorção de HCO_3^-) pelo túbulo proximal. Nesse cenário, toda a carga filtrada de HCO_3^- é reabsorvida e a nova geração de HCO_3^- pode até ser aumentada. A última resposta ocorre porque a aldosterona, cujos níveis estão elevados na contração de volume, não apenas estimula a reabsorção distal de Na^+ , mas também a secreção

de H^+ pelas células intercaladas. Essa estimulação da secreção de H^+ produz HCO_3^- novo por meio de um aumento na titulação de ácido e excreção de NH_4^+ . Assim, em indivíduos que perdem conteúdo gástrico, caracteristicamente ocorrem alcalose metabólica e urina paradoxalmente ácida. A correção da alcalose ocorre apenas quando a euvolemia é restabelecida.

Distúrbios Acidobásicos Simples

A Tabela 37.1 resume as principais alterações e os subsequentes mecanismos compensatórios ou de defesa dos diversos distúrbios acidobásicos simples. Em todos os distúrbios acidobásicos a resposta compensatória não corrige o distúrbio subjacente, mas simplesmente reduz a magnitude da alteração no pH. A correção do distúrbio acidobásico requer o tratamento de sua causa.

Tabela 37.1

Características dos Transtornos Acidobásicos Simples

Transtorno	pH do plasma	Alteração Primária	Mecanismos de Defesa
Acidose metabólica	↓	↓ LEC [HCO_3^-]	Tampões LIC e LEC Hiperventilação (↓ PCO_2) ↑EARL
Alcalose metabólica	↑	↑ LEC [HCO_3^-]	Tampões LIC e LEC Hipoventilação (↑ PCO_2) ↓EARL
Acidose respiratória	↓	↑ PCO_2	Tampões LIC ↑EARL
Alcalose respiratória	↑	↓ PCO_2	Tampões LIC ↓EARL

LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular; EARL, excreção ácida renal líquida.

Tipos de Distúrbios Acidobásicos

Acidose Metabólica

A acidose metabólica é caracterizada por uma diminuição na [HCO_3^-] do LEC e do pH. Pode desenvolver-se por meio da adição de ácido não volátil ao corpo (p. ex., cetoacidose diabética), perda de base não volátil (p. ex., perda de HCO_3^- causada pela diarreia) ou falha dos rins em excretar ácido titulável e NH_4^+ (p. ex., insuficiência renal). Como descrito anteriormente, o tamponamento do H^+ ocorre tanto no LEC quanto no LIC. Quando o pH cai, a área respiratória é estimulada e a frequência respiratória é aumentada (compensação respiratória).

Por fim, na acidose metabólica, a EARL é aumentada, o que ocorre por meio da eliminação de todo o HCO_3^- da urina (reabsorção reforçada de HCO_3^- filtrado) e de um aumento na excreção de ácido titulável e NH_4^+ (aumento na produção de HCO_3^- novo). Se o processo que iniciou o distúrbio acidobásico for corrigido, a EARL aumentada irá, por fim, retornar o pH e a [HCO_3^-] ao normal. Após a correção do pH, a frequência respiratória também retorna ao normal.



Na clínica

Quando ácido não volátil é adicionado aos líquidos corporais, como na cetoacidose diabética, a [H^+] aumenta (o pH diminui) e a [HCO_3^-] diminui. Além disso, a concentração do ânion associado ao ácido não volátil aumenta. Essa alteração na concentração de ânions fornece uma maneira conveniente de analisar a causa de uma acidose metabólica calculando-se o que é chamado de intervalo aniônico. O intervalo aniônico representa a diferença entre a concentração do principal cátion do LEC (Na^+) e os principais ânions do LEC (Cl^- e HCO_3^-):

$$\text{Intervalo aniônico} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Em condições normais, o intervalo aniônico varia entre 8 e 16 mEq/L. É importante reconhecer que, na realidade, não existe um intervalo aniônico. Todos os cátions são equilibrados por ânions. A diferença simplesmente reflete os parâmetros que são medidos. Na realidade:

$$[\text{Na}^+] + [\text{cátions não medidos}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{ânions não medidos}]$$

Se o ânion do ácido não volátil for o Cl^- , o intervalo aniônico será normal (isto é, a diminuição na $[\text{HCO}_3^-]$ é igualada por um aumento na $[\text{Cl}^-]$). A acidose metabólica associada a diarreia ou acidose tubular renal (i.e., defeito na secreção renal de H^+) tem um intervalo aniônico normal. Em contraste, se o ânion do ácido não volátil não for o Cl^- (p. ex., lactato, β -hidroxibutirato), o intervalo aniônico aumentará (isto é, a diminuição na $[\text{HCO}_3^-]$ não é igualada por um aumento na $[\text{Cl}^-]$, mas sim por um aumento na concentração de ânions não medidos). O intervalo aniônico está aumentado na cetoacidose associada à acidose metabólica (p. ex., diabetes melito) com insuficiência renal, acidose láctica ou ingestão de toxinas ou determinados fármacos (p. ex., grandes quantidades de aspirina). Assim, o cálculo do intervalo aniônico é uma maneira útil de identificar a etiologia da acidose metabólica na prática clínica.

A albumina é uma macromolécula carregada negativamente que oferece uma contribuição considerável aos “ânions não medidos”. Como resultado, o intervalo aniônico deve ser ajustado em pacientes que têm uma [albumina] sérica anormal. Para cada alteração de 1 g/dL na [albumina] sérica, o intervalo aniônico precisa ser ajustado, no mesmo sentido, em 2,5 mEq/L.

Alcalose Metabólica

A alcalose metabólica é caracterizada por um aumento da $[\text{HCO}_3^-]$ no LEC e do pH. Pode ocorrer pela adição de uma base não volátil ao corpo (p. ex., ingestão de antiácidos), como resultado da contração do volume (p. ex., hemorragia) ou, mais comumente, pela perda de ácidos não voláteis (p. ex., vômitos). O tamponamento ocorre predominantemente no LEC e, em menor grau, no LIC. O aumento do pH inibe a área respiratória, o que reduz a frequência respiratória, de modo que a PCO_2 é elevada (compensação respiratória).

A resposta renal compensatória à alcalose metabólica é aumentar a excreção de HCO_3^- , reduzindo sua reabsorção ao longo do néfron. Normalmente isso ocorre de maneira muito rápida (minutos a horas) e efetiva. A excreção renal aumentada de HCO_3^- por fim retorna o pH e a $[\text{HCO}_3^-]$ ao normal, desde que a causa subjacente inicial do distúrbio acidobásico seja corrigida. Quando o pH é corrigido, a frequência respiratória também retorna ao normal.

Acidose Respiratória

A acidose respiratória é caracterizada por uma PCO_2 elevada e um LEC com pH reduzido. É resultado da diminuição nas trocas gasosas pelos alvéolos decorrente da ventilação inadequada (p. ex., depressão da área respiratória induzida por fármacos) ou difusão gasosa prejudicada (p. ex., edema pulmonar, AAE como ocorre nas doenças cardiovascular e pulmonar). Em contraste com os distúrbios metabólicos, o tamponamento durante a acidose respiratória ocorre quase que inteiramente no compartimento intracelular. O aumento na PCO_2 e a diminuição no pH estimulam tanto a reabsorção de HCO_3^- pelo néfron quanto a excreção de ácido titulável e NH_4^+ (compensação renal). Juntas, essas respostas aumentam a EARL e produzem novos HCO_3^- . A resposta renal compensatória leva vários dias para ocorrer. Consequentemente, os distúrbios respiratórios acidobásicos são comumente divididos em fases aguda e crônica. Na fase aguda, o tempo para a resposta renal compensatória não é suficiente e o corpo se baseia no tamponamento do LIC para minimizar a alteração do pH. Na fase crônica, ocorre compensação renal. A correção do distúrbio subjacente devolve a PCO_2 ao normal e a EARL diminui ao seu nível inicial.

Alcalose Respiratória

A alcalose respiratória é caracterizada por uma redução na PCO_2 e um aumento no pH do LEC, sendo decorrente do incremento nas trocas gasosas nos pulmões e geralmente causada pelo aumento da ventilação proveniente da estimulação da área respiratória (p. ex., por fármacos ou distúrbios do sistema nervoso central). A hiperventilação também ocorre em altitudes elevadas e como resultado da ansiedade, da dor ou do medo. O tamponamento se dá principalmente no compartimento do LIC. Como na acidose respiratória, a alcalose respiratória tem fases aguda e crônica, as quais refletem o tempo necessário para a compensação renal. A fase aguda da alcalose respiratória reflete o tamponamento intracelular, enquanto a fase crônica reflete a compensação renal. Com a compensação renal, o pH elevado e a PCO_2 reduzida inibem a

reabsorção de HCO_3^- pelo néfron e diminuem a excreção de ácido titulável e NH_4^+ . Como resultado desses efeitos, a EARL é reduzida. A correção do transtorno subjacente retorna o PCO_2 ao normal, e a excreção ácida renal então aumenta até seu nível inicial.

Análise dos Distúrbios Acidobásicos

A análise de um distúrbio acidobásico é direcionada a identificar a causa subjacente para que possa ser introduzido um tratamento apropriado. O histórico médico do paciente e os achados físicos associados geralmente fornecem pistas valiosas em relação à natureza e à origem de um distúrbio acidobásico. Além disso, frequentemente é necessária a análise de uma amostra de sangue arterial. Essa análise é objetiva se abordada sistematicamente. Por exemplo, considere os seguintes dados:

$$\begin{aligned}\text{pH} &= 7,35 \\ [\text{HCO}_3^-] &= 16 \text{ mEq/L} \\ \text{PCO}_2 &= 30 \text{ mmHg}\end{aligned}$$

O transtorno acidobásico representado por esses valores ou qualquer outro conjunto de valores pode ser determinado utilizando-se a seguinte abordagem de três passos:

1. Análise do pH. Quando o pH é considerado em primeiro lugar, o distúrbio subjacente pode ser classificado como uma acidose ou uma alcalose. Os mecanismos de defesa do corpo não podem, isoladamente, corrigir um distúrbio acidobásico. Assim, mesmo que os mecanismos de defesa estejam completamente ativos, a alteração no pH indica o distúrbio acidobásico. No exemplo fornecido, o pH de 7,35 indica uma acidose.
2. Determinação do distúrbio metabólico versus respiratório. Os distúrbios acidobásicos simples são metabólicos ou respiratórios. Para determinar qual distúrbio está presente, o médico deve examinar em seguida a $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC e a PCO_2 . Conforme discutido anteriormente, a acidose pode ser decorrente de uma diminuição na $[\text{HCO}_3^-]$ (metabólica) ou de um aumento na PCO_2 (respiratória). Alternativamente, a alcalose pode ser decorrente de um aumento na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC (metabólica) ou de uma diminuição na PCO_2 (respiratória). Para o exemplo fornecido, a $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC está abaixo do normal (normal = 24 mEq/L), bem como a PCO_2 (normal = 40 mmHg). O distúrbio deve ser, portanto, uma acidose metabólica, não podendo ser uma acidose respiratória porque a PCO_2 está reduzida.
3. Análise de uma resposta compensatória. Os distúrbios metabólicos resultam em alterações compensatórias na ventilação e, portanto, na PCO_2 , enquanto os distúrbios respiratórios resultam em alterações compensatórias na EARL e, portanto, na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC (Tabela 37.2). Em uma acidose metabólica devidamente compensada, a PCO_2 está diminuída, enquanto está elevada na alcalose metabólica compensada. Na acidose respiratória, a compensação resulta em elevação na $[\text{HCO}_3^-]$. Por outro lado, a $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC está reduzida em resposta à alcalose respiratória. Nesse exemplo, a PCO_2 está reduzida em relação ao normal e a magnitude dessa redução (diminuição de 10 mmHg na PCO_2 para uma diminuição de 8 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC) está conforme o esperado (Tabela 37.2). Portanto o distúrbio acidobásico é uma acidose metabólica simples e com compensação respiratória adequada.

Tabela 37.2

Distúrbios Acidobásicos Simples Compensados

Distúrbio Primário	pH	HCO_3^-	PCO_2	Compensação
Acidose metabólica	< 7,4	↓primária	↓compensatória	↓1 a 2 mmHg na PCO_2 para cada ↓1 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ Ou $\text{PCO}_2 = (1,5 \times [\text{HCO}_3^-]) + 8 \pm 2$ ou $\text{PCO}_2 = [\text{HCO}_3^-] + 15$
Alcalose metabólica	> 7,4	↑primário	↑compensatório	↑0,6 a 0,75 mmHg na PCO_2 para cada ↑1 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$
Acidose respiratória	< 7,4	↑compensatório	↑primário	Agudo: ↑1 a 2 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ para cada ↑10 mmHg na PCO_2 Crônica: ↑3 a 4 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ para cada ↑10 mmHg na PCO_2
Alcalose respiratória	> 7,4	↓compensatória	↓primária	Aguda: ↓1 a 2 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ para cada ↓10 mmHg na PCO_2 Crônica: 3 a 4 mEq/L na $[\text{HCO}_3^-]$ para cada ↓10 mmHg na PCO_2

Um distúrbio acidobásico misto reflete a presença de duas ou mais causas subjacentes a ele. Por exemplo, considere os seguintes dados:

$$\text{pH} = 7,36$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 12 \text{ mEq/L}$$

$$\text{PCO}_2 = 55 \text{ mmHg}$$

Quando se segue a abordagem em três passos, é evidente que o distúrbio é uma acidose que tem um componente metabólico ($[\text{HCO}_3^-]$ do LEC < 24 mEq/L) e um componente respiratório ($\text{PCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$). Assim, esse distúrbio é misto. Os distúrbios acidobásicos mistos podem ocorrer, por exemplo, em um indivíduo que tem uma história de doença pulmonar crônica, como um enfisema (isto é, acidose respiratória crônica), e que desenvolve uma doença gastrointestinal

aguda com diarreia. Como o líquido diarreico contém HCO_3^- , sua perda do corpo resulta no desenvolvimento de acidose metabólica.

Um distúrbio acidobásico misto também é indicado quando um paciente tem valores anormais de PCO_2 e $[\text{HCO}_3^-]$ no LEC, mas o pH é normal. Essa condição pode se desenvolver em um paciente que ingeriu uma grande quantidade de aspirina. O ácido salicílico (ingrediente ativo da aspirina) produz acidose metabólica e, ao mesmo tempo, estimula a área respiratória, causando hiperventilação e alcalose respiratória. Assim, o paciente tem uma $[\text{HCO}_3^-]$ reduzida no LEC e uma PCO_2 diminuída. (Observação: A PCO_2 é menor do que a que ocorre na compensação respiratória normal de uma acidose metabólica.)

Pontos-Chave

1. Os rins mantêm o equilíbrio acidobásico por meio da excreção de uma quantidade de ácido igual à de ácidos não voláteis produzida pelo metabolismo e a quantidade ingerida na dieta (denominada excreção ácida renal líquida). Os rins também impedem a perda de HCO_3^- na urina, reabsorvendo praticamente todo o HCO_3^- filtrado nos glomérulos. Tanto a reabsorção do HCO_3^- filtrado quanto a excreção de ácido são realizadas pela secreção de H^+ pelos néfrons. O ácido é excretado pelos rins na forma de ácido titulável (principalmente como P_i e NH_4^+). Tanto a excreção de ácido titulável quanto de NH_4^+ resultam na produção de HCO_3^- novo que repõe o HCO_3^- do LEC perdido durante a neutralização de ácidos não voláteis.
2. O corpo utiliza três linhas de defesa para minimizar o impacto dos distúrbios acidobásicos no pH dos líquidos corporais: (1) tampões do LEC e LIC, (2) compensação respiratória e (3) compensação renal.
3. Os distúrbios acidobásicos metabólicos resultam de alterações primárias na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC, que por sua vez resulta da adição de ácido ou perda de álcalis do corpo. Em resposta à acidose metabólica, a ventilação pulmonar é aumentada, o que diminui a PCO_2 . A resposta pulmonar aos distúrbios acidobásicos metabólicos ocorre em questão de minutos. A EARL também é aumentada, mas isso leva vários dias. Um aumento na $[\text{HCO}_3^-]$ do LEC causa alcalose. Isso rapidamente (minutos a horas) diminui a ventilação pulmonar, o que eleva a PCO_2 como uma resposta compensatória. A EARL também diminui, mas isso leva vários dias.
4. Os distúrbios acidobásicos respiratórios resultam de alterações primárias na PCO_2 . A elevação na PCO_2 produz acidose, e os rins respondem com um aumento na EARL. Por outro lado, uma redução de PCO_2 produz alcalose e a EARL é reduzida. Os rins respondem aos distúrbios acidobásicos respiratórios ao longo de várias horas a dias.

Leituras Adicionais

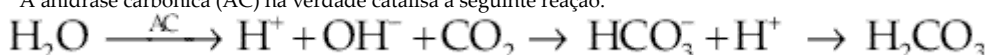
Capítulos de Livros

- Curthoys NP. Renal ammonium ion production excretion. In: Alpern RJ, ed. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Waltham, MA: Elsevier; 2013.
- Dubose Jr TD. Disorders of acid-base balance. In: Taal MW, ed. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Hamm LL, et al. Cellular mechanisms of renal tubule acidification. In: Alpern RJ, ed. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Waltham, MA: Elsevier; 2013.
- Weiner ID, Verlander JW. Renal acidification mechanisms. In: Taal MW, ed. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Berend K, et al. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014;371:1434–1445.

Artigos de Periódicos

- Breton S, Brown D. Regulation of liminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda). 2013;28:318–329.
- Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing in the kidney. J Am Soc Nephrol. 2012;23:774–780.
- Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:1627–1638.
- Hamm LL, et al. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:2232–2242.
- Levin LR, Buck J. Physiological roles of acid-base sensors. Annu Rev Physiol. 2015;77:347–362.
- Roy A, et al. Collecting duct intercalated cell function and regulation. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:305–324.
- Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med. 2014;371:1821–1831.
- Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transport in the kidney by rhesus glycoproteins. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306:F1107–F1120.

* A anidrase carbônica (AC) na verdade catalisa a seguinte reação:



^b A reação de titulação é: $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Esta reação tem um pK de aproximadamente 6,8.

^c Essa equação ignora a pequena quantidade de H^+ livre excretada na urina. Como já observado, a urina com pH = 4,0 contém apenas 0,1 mEq/L de H^+ .

^d Aqui e no restante do capítulo foca-se na função das células intercaladas. A porção inicial do túbulo distal, que não contém células intercaladas, também reabsorve. O mecanismo celular parece envolver um antitransportador Na^+/H^+ de membrana apical (NHE2) e um antitransportador Cl^- / basolateral (AE2).

^e Um terceiro grupo de células intercaladas compartilha características de ambas as células intercaladas que secretam H^+ e. A função precisa desse tipo de célula no transporte acidobásico não é totalmente compreendida.

^f Tradicionalmente, acreditava-se que as células intercaladas estavam envolvidas apenas no transporte acidobásico. Agora existem boas evidências de que a reabsorção de NaCl também é realizada pelas células intercaladas (tipo B). A reabsorção de NaCl ocorre pela operação em tandem de um antitransportador Cl^- / de membrana apical (pendrina) e um inibidor do antitransportador $\text{Na}^+//2\text{Cl}^-$ de membrana apical (NDCBE). Esse mecanismo de reabsorção de NaCl é inibido por diuréticos tiazídicos.

^g O RhBG e o RhCG transportam NH_3 . Existem algumas evidências de que o RhBG também pode transportar um pouco de NH_4^+ .

^h Para simplificar a apresentação neste capítulo, considera-se 7,40 como sendo o valor normal de pH do líquido corporal, mesmo que o intervalo normal seja de 7,35 a 7,45. Da mesma maneira, o intervalo normal para a PCO_2 é de 35 a 45 mmHg. No entanto, uma PCO_2 de 40 mmHg é considerada o valor

normal. Por fim, um valor de 24 mEq/L é considerado uma $[\text{HCO}_3^-]$ no LEC normal, embora o intervalo normal seja de 22 a 28 mEq/L.

SEÇÃO 8

Sistemas Endócrino e Reprodutor

Bruce A. White

John R. Harrison

Capítulo 38: Introdução ao Sistema Endócrino

Capítulo 39: Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

Capítulo 40: Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato

Capítulo 41: O Hipotálamo e a Hipófise

Capítulo 42: A Glândula Tireoide

Capítulo 43: A Glândula Adrenal

Capítulo 44: Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino

Introdução ao Sistema Endócrino

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Nomeie as principais glândulas endócrinas e seu produto ou produtos hormonais.
2. Mapeie e diferencie uma alça de feedback negativo endócrino simples e uma envolvendo o hipotálamo, a adeno-hipófise e a glândula endócrina periférica, e liste as principais glândulas endócrinas em cada tipo de alça de feedback.
3. Defina hormônios liberadores e hormônios tróficos.
4. Explique a natureza química e as características dos hormônios proteicos/peptídicos, catecolaminas hormonais, hormônios esteroides e iodotironinas (hormônios da tireoide). Inclua características como o local de regulação (síntese ou secreção), forma circulante do hormônio, localização subcelular do receptor hormonal e depuração metabólica.
5. Integre o conceito de conversão periférica à função/ação de um hormônio secretado.
6. Integre os passos intracelulares associados a uma resposta hormonal em uma célula-alvo.

A capacidade das células de se comunicar entre si é um alicerce da biologia humana. Conforme discutido no [Capítulo 3](#), a comunicação entre células existe em vários níveis de complexidade e distância. A sinalização endócrina envolve (1) a secreção regulada de uma molécula de sinalização extracelular, chamada hormônio, no líquido extracelular; (2) a difusão do hormônio na vasculatura e sua circulação pelo corpo; e (3) a difusão do hormônio do compartimento vascular para o espaço extracelular e a ligação a um receptor específico no interior das células de um órgão-alvo. Em decorrência da disseminação dos hormônios pelo corpo todo, um hormônio geralmente regula a atividade de vários órgãos-alvo. Por outro lado, as células frequentemente expressam receptores para vários hormônios.

O sistema endócrino é uma coleção de glândulas cuja função é regular diversos órgãos do corpo de modo a (1) atender às necessidades de crescimento e reprodução do organismo, e (2) responder às flutuações do ambiente interno, incluindo vários tipos de estresse. O sistema endócrino compreende as seguintes glândulas ([Fig. 38.1](#)):

Tecidos endócrinos do pâncreas
Glândulas paratireoides
Hipófise (em associação aos núcleos hipotalâmicos)
Glândula tireoide
Glândulas adrenais
Gônadas (testículos ou ovários)

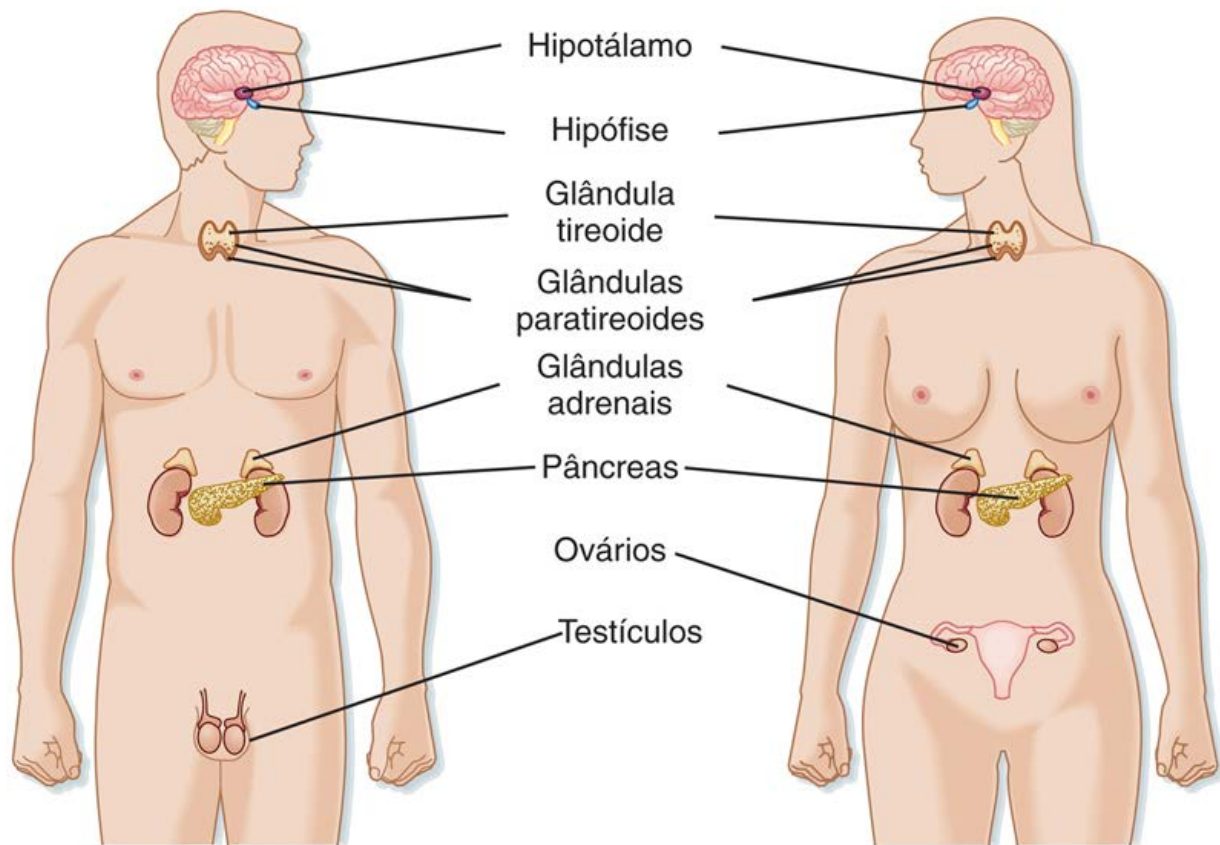


FIG. 38.1 Glândulas do sistema endócrino.

Essas glândulas endócrinas sintetizam e secretam hormônios bioativos e, com exceção das gônadas, que desempenham funções endócrinas e gametogênicas, são dedicadas à produção de hormônios (Tabela 38.1). Um órgão transitório, a placenta, também desempenha uma importante função endócrina.

Tabela 38.1

Hormônios e Seus Locais de Produção em Adultos Não Gestantes

Glândula	Hormônio
Hormônios Sintetizados e Secretados por Glândulas Endócrinas Específicas	
Hipófise	Hormônio do crescimento (GH) Prolactina Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) Hormônio tireoestimulante (TSH) Hormônio foliculoestimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)
Glândula tireoide	Tiroxina Tri-iodotironina Calcitonina
Glândulas paratireoides	Hormônio paratireóideo (HPT)
Ilhotas pancreáticas (tecidos endócrinos do pâncreas)	Insulina Glucagon Somatostatina
Glândula adrenal	Epinefrina Norepinefrina Cortisol Aldosterona Sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS)
Ovários	17β-Estradiol Progesterona Inibina
Testículos	Testosterona Hormônio antimülleriano (AMH) Inibina
Hormônios Sintetizados em Órgãos com Uma Função Primária Não Endócrina	
Encéfalo (hipotálamo)	Hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) Oxitocina Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) Hormônio liberador de tireotrofina (TRH) Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) Somatostatina Dopamina
Encéfalo (glândula pineal)	Melatonina
Coração	Peptídeo natriurético atrial (ANP)
Rins	Eritropoietina
Tecido adiposo	Leptina Adiponectina
Estômago	Gastrina Somatostatina Grelina

Glândula	Hormônio
Intestinos	Secretina Colecistoquinina Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) Peptídeo 2 semelhante ao glucagon (GLP-2) Polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) Motilina
Fígado	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1)
Hormônios Produzidos em Uma Quantidade Significativa por Conversão Periférica	
Pulmões	Angiotensina II
Rim	1,25-Di-hidroxivitamina D (vitamina D)
Tecido adiposo, glândulas mamárias, outros órgãos	17β-Estradiol
Fígado, glândula sebácea, outros órgãos	Testosterona
Pele genital, próstata, outros órgãos	5-Di-hidrotestosterona (DHT)
Muitos órgãos	Tri-iodotironina

Além das glândulas endócrinas, existem células endócrinas dentro de órgãos cuja função primária não é endócrina (Tabela 38.1). Estas incluem células cardíacas que produzem o peptídeo natriurético atrial, células hepáticas que produzem o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), células do rim que produzem eritropoietina, e diversos tipos de células do trato gastrointestinal que produzem hormônios gastrintestinais. Existem também coleções de corpos celulares (chamados núcleos) dentro do hipotálamo que secretam peptídeos, chamados neuro-hormônios, em capilares associados à hipófise.

Um terceiro subconjunto do sistema endócrino é constituído por diversos tipos de célula que expressam enzimas intracelulares, ectoenzimas ou enzimas secretadas que modificam precursores inativos ou hormônios menos ativos em hormônios altamente ativos (Tabela 38.1). Um exemplo é a produção de angiotensina II a partir do polipeptídeo inativo angiotensinogênio por duas clivagens proteolíticas subsequentes (Cap. 43). Outro exemplo é a ativação da vitamina D por duas reações subsequentes de hidroxilação no fígado e nos rins para produzir o hormônio altamente bioativo 1,25-di-hidroxivitamina D (vitamina D).

Configuração das Alças de Feedback dentro do Sistema Endócrino

O modo predominante de uma alça fechada de feedback entre as glândulas endócrinas é o feedback negativo. Em uma alça de feedback negativo, um hormônio atua sobre um ou mais órgãos-alvo de modo a induzir uma alteração (diminuição ou aumento) nos níveis circulantes de um componente específico, e a alteração neste componente inibe então a secreção do hormônio. As alças de feedback negativo conferem estabilidade por meio da manutenção de um parâmetro fisiológico (p. ex., o nível de glicose no sangue) em uma faixa normal. Existem também alguns exemplos de feedback positivo na regulação endócrina. Uma alça fechada de feedback positivo, na qual um hormônio aumenta os níveis de um componente específico e este componente estimula a secreção do hormônio, confere instabilidade. Sob o controle de alças de feedback positivo, algo vai acontecer; por exemplo, as alças de feedback positivo controlam processos que levam à ruptura de um folículo através da parede ovariana ou a expulsão de um feto do útero.

Existem duas configurações básicas de alças de feedback negativo no sistema endócrino: uma alça de feedback fisiológico controlada pela resposta (chamada simplesmente de alça de feedback controlada pela resposta) e uma alça de feedback controlada pelo eixo endócrino (Fig. 38.2). A alça de feedback controlada pela resposta é observada nas glândulas endócrinas que controlam os níveis de glicose no sangue (células das ilhotas pancreáticas), os níveis de Ca^{++} e P_i no sangue (glândulas paratireóides, rins), a osmolaridade e o volume sanguíneos (hipotálamo/neuro-hipófise), e os níveis séricos de Na^+ , K^+ e H^+ (zona glomerulosa do córtex adrenal e células atriais). Na configuração controlada pela resposta, a secreção de um hormônio é estimulada ou inibida por uma alteração no nível de um parâmetro extracelular específico (p. ex., um aumento no nível de glicose no sangue estimula a secreção de insulina). As alterações nos níveis hormonais levam a alterações nas características fisiológicas dos órgãos-alvo (p. ex., diminuição da gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose pelo músculo) que regulam diretamente o parâmetro (neste caso, o nível de glicose no sangue) em questão. A alteração no parâmetro (diminuição do nível de glicose no sangue) então inibe a secreção adicional do hormônio (isto é, a secreção de insulina cai à medida que o nível de glicose no sangue diminui).

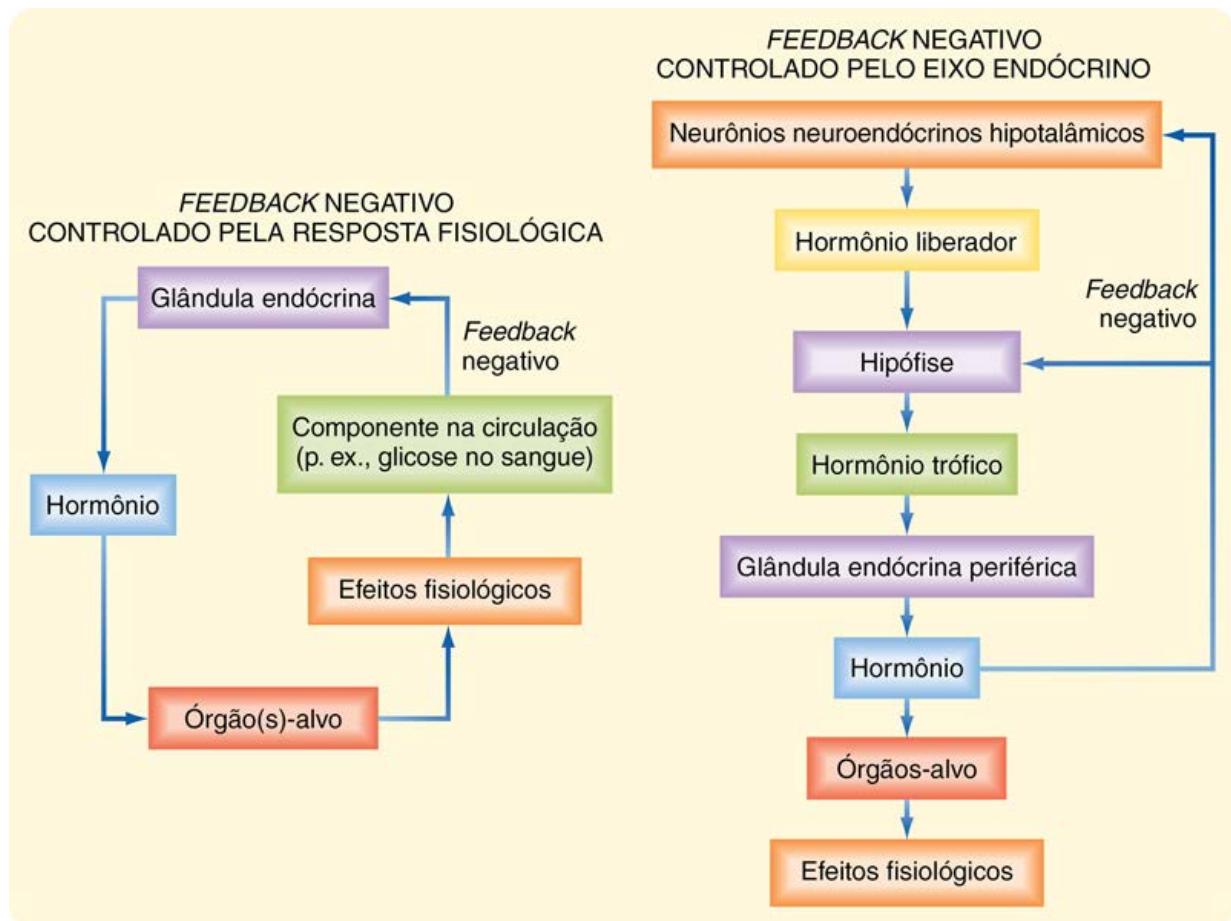
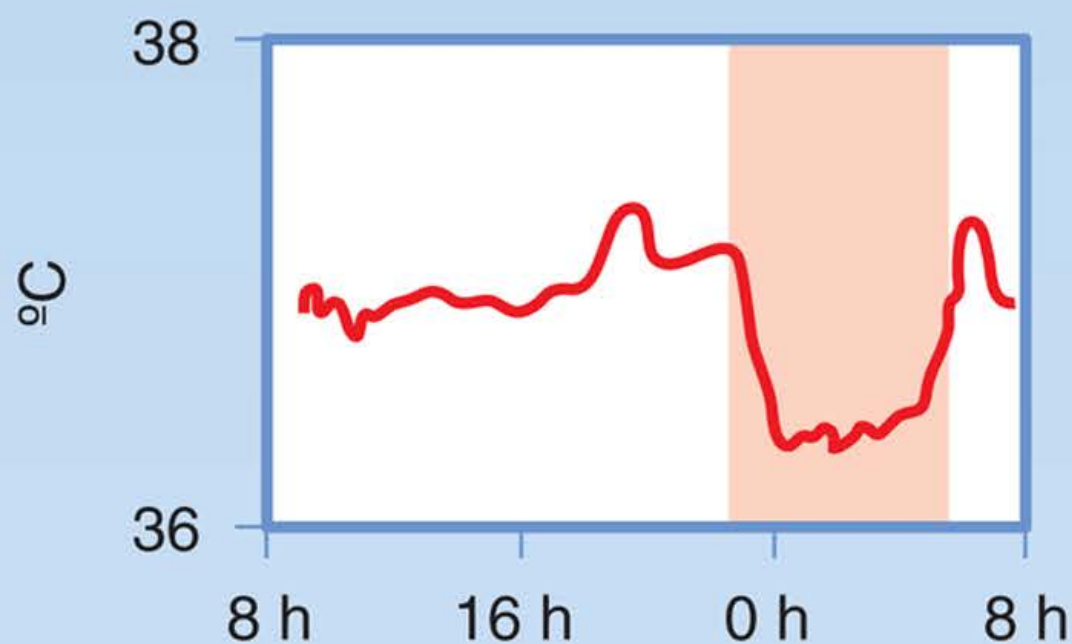


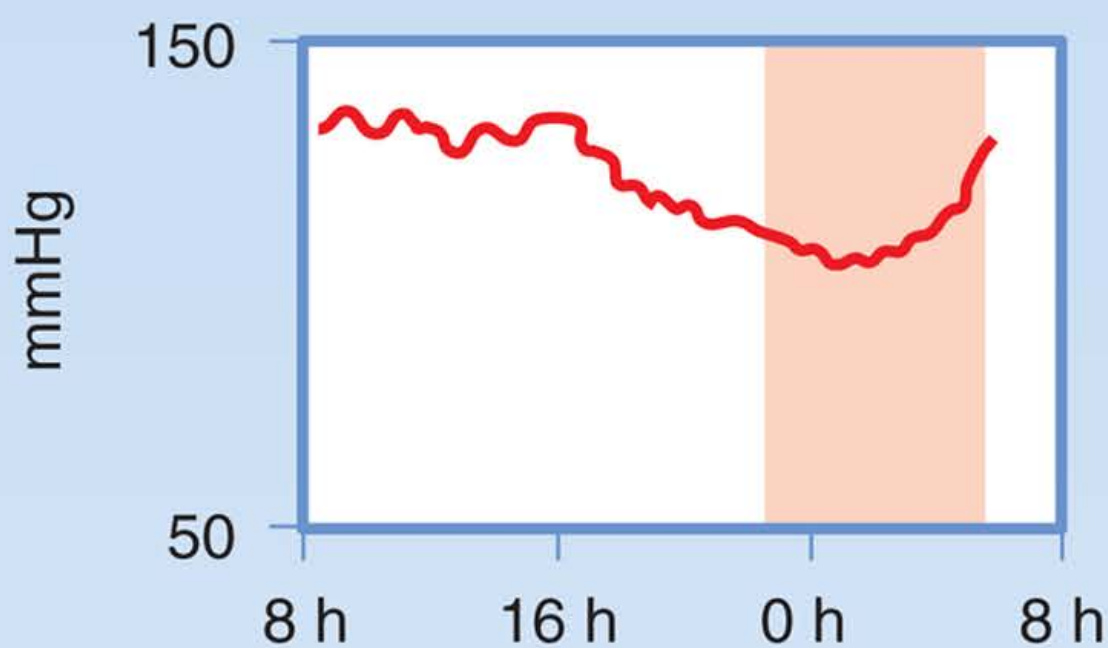
FIG. 38.2 Alças de feedback negativo controladas pela resposta fisiológica e pelo eixo endócrino.

Grande parte do sistema endócrino é organizada em eixos endócrinos; cada eixo consiste em hipotálamo, hipófise e glândulas endócrinas periféricas (Fig. 38.2). Assim, a alça de feedback controlada pelo eixo endócrino envolve uma configuração de três camadas. A primeira camada é constituída por neurônios neuroendócrinos hipotálâmicos que secretam hormônios liberadores. A secreção de hormônios liberadores estimula (ou, em alguns casos, inibe) a produção e a secreção de hormônios tróficos da hipófise (segundo nível). Os hormônios tróficos estimulam a produção e a secreção de hormônios das glândulas endócrinas periféricas (terceiro nível). Os hormônios produzidos periféricamente, tais como o hormônio tireóideo, o cortisol, os esteroides sexuais e o IGF-1 – normalmente têm ações pleiotrópicas (p. ex., vários efeitos) sobre diversos tipos de células. No entanto, no feedback controlado pelo eixo endócrino, a alça de feedback primária envolve a inibição do feedback dos hormônios tróficos da hipófise e dos hormônios liberadores do hipotálamo pelo hormônio produzido periféricamente. Em contrapartida com o feedback controlado pela resposta, as respostas fisiológicas ao hormônio produzido periféricamente desempenham um papel apenas secundário na regulação do feedback nas alças de feedback controladas pelo eixo endócrino. Do ponto de vista clínico, as doenças endócrinas são descritas como doenças primárias, secundárias ou terciárias (p. ex., hipertireoidismo secundário, hipogonadismo terciário). A doença primária consiste em uma lesão na glândula endócrina periférica; a doença secundária consiste em uma lesão na adeno-hipófise; e a doença terciária consiste em uma lesão no hipotálamo.

Um aspecto importante dos eixos endócrinos é a capacidade dos sinais neuronais descendentes e ascendentes modularem a secreção dos hormônios liberadores do hipotálamo e, assim, controlar a atividade do eixo. Um importante input neuronal para liberar neurônios secretores de hormônios vem de outra região do hipotálamo, chamada de núcleo supraquiasmático (NSQ). Os neurônios do NSQ impõem um ritmo diário, chamado de ritmo circadiano, sobre a secreção de hormônios liberadores do hipotálamo e os eixos endócrinos que controlam (Fig. 38.3). Os neurônios do NSQ constituem um relógio circadiano intrínseco, como evidenciado pelo fato de que eles apresentam um pico espontâneo de atividade elétrica na mesma hora a cada 24 a 25 horas. O ciclo de 24 a 25 horas pode ser “ditado” pelo ciclo de claro-escuro ambiental normal criado pela rotação da Terra, de modo que a periodicidade do relógio parece ser controlada pelo ambiente (Fig. 38.4). O input neural é produzido por células da retina sensíveis à luz que são distintas dos bastonetes e cones, e por sinais ao NSQ que passam via trato retino-hipotalâmico. Sob condições constantes de claro e escuro, no entanto, o relógio do NSQ torna-se “livremente funcionante” e deriva minimamente de um ciclo de 24 horas por dia.

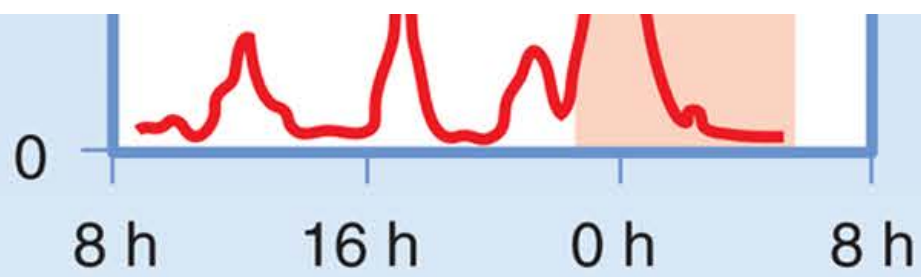


Temperatura corporal

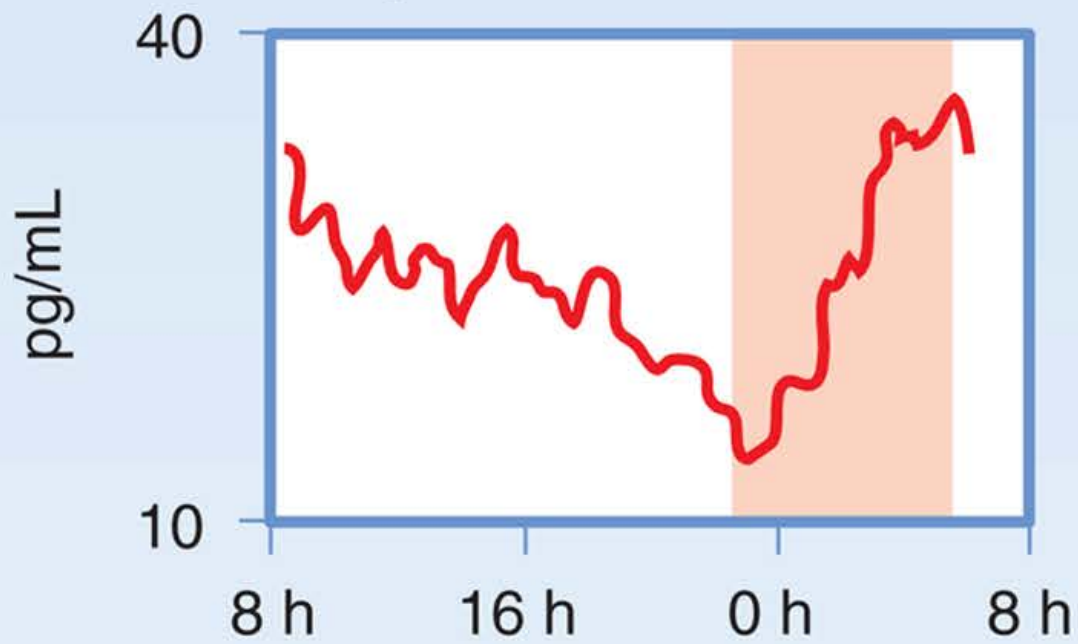


Pressão arterial sistólica

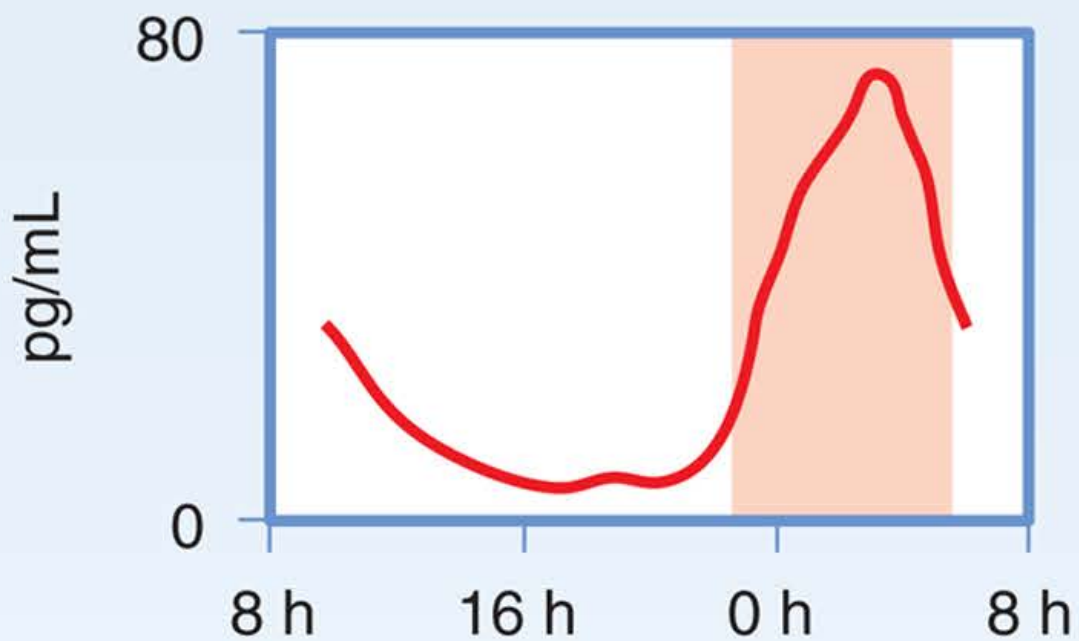




Hormônio do
crescimento plasmático



ACTH plasmático



Melatonina plasmática

FIG. 38.3 O marca-passo circadiano controla diversas funções endócrinas e corporais, cada uma com seu próprio horário diário. O aumento noturno da melatonina plasmática pode mediar outros padrões circadianos. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico. (Dados de Schwartz WJ. Adv Intern Med. 1994; 38:81).

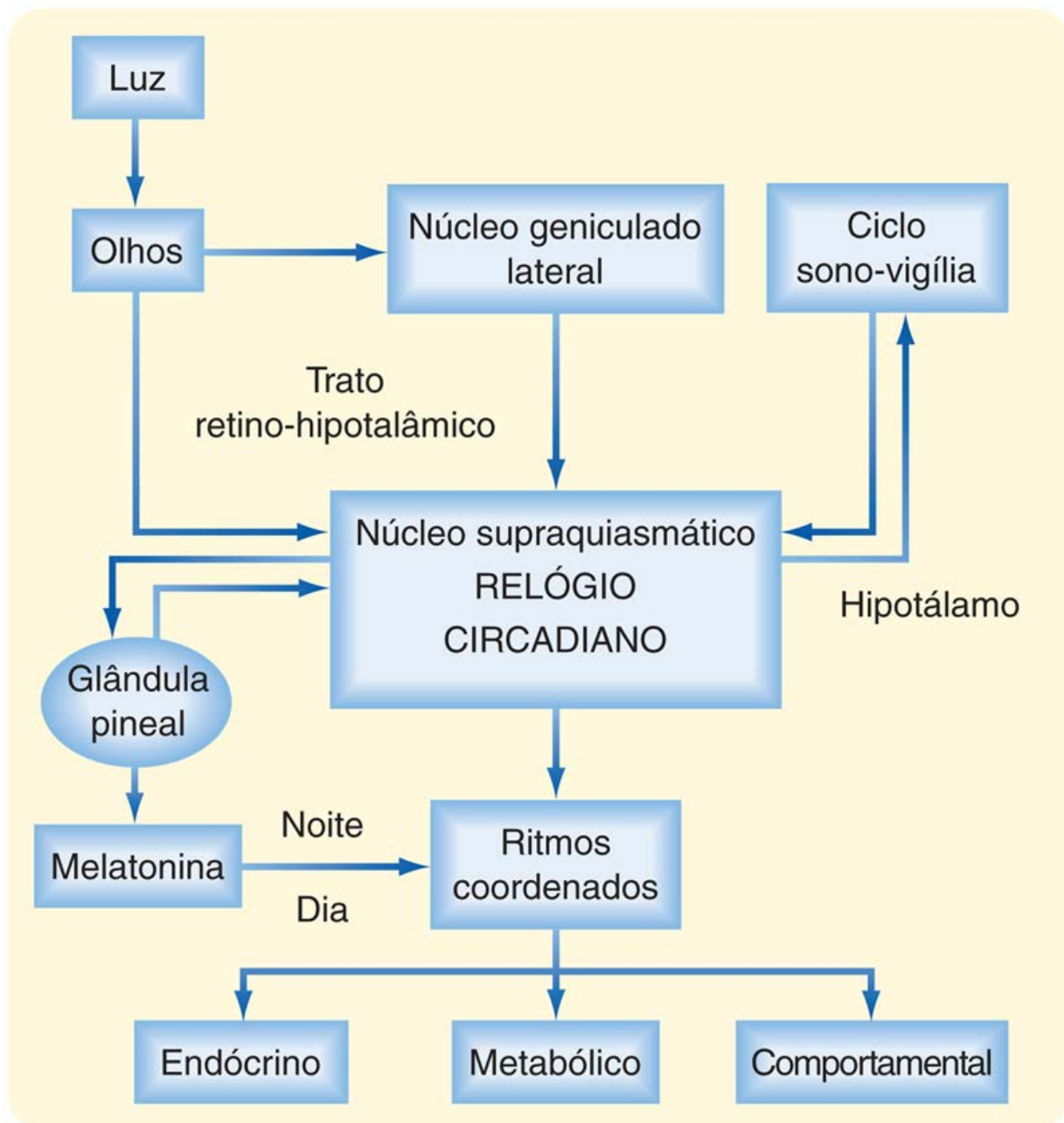


FIG. 38.4 Origem dos ritmos circadianos na secreção das glândulas endócrinas, nos processos metabólicos e na atividade comportamental. (Modificado de Turek FW. Recent Prog Horm Res. 1994;49:43.)

A glândula pineal forma uma ligação neuroendócrina entre o NSQ e vários processos fisiológicos que requerem controle circadiano. Esta pequena glândula, localizada próxima ao hipotálamo, sintetiza o hormônio melatonina do neurotransmissor serotonina, do qual o triptofano é o precursor. A enzima limitadora da síntese de melatonina é a N-acetiltransferase. A quantidade e a atividade desta enzima na glândula pineal variam acentuadamente de maneira cíclica, o que explica a alça da secreção de melatonina e os seus níveis plasmáticos. A síntese de melatonina é inibida pela luz e marcadamente estimulada pela escuridão (Fig. 38.4). Assim, a melatonina pode transmitir a informação que a noite chegou, e então as funções do corpo são reguladas em conformidade. O feedback da melatonina ao NSQ ao amanhecer ou ao anoitecer também pode ajudar a evocar o arrastamento do dia-noite do relógio de 24 a 25 horas do NSQ. A melatonina tem inúmeras outras ações, incluindo induzir o sono.

Outro input importante para os neurônios hipotalâmicos e para a hipófise é o estresse, quer como estresse sistêmico (p. ex., hemorragia, inflamação) quer como estresse de processamento (p. ex., medo, ansiedade). O estresse médico ou cirúrgico grave sobrepõe-se ao relógio circadiano e provoca um padrão de liberação e metabolismo de hormônios persistente e exagerado que mobiliza combustíveis endógenos, como glicose e ácidos graxos livres, e aumenta a sua distribuição a órgãos essenciais. O crescimento e os processos reprodutivos, em contraste, são suprimidos. Além disso,

as citocinas liberadas durante as respostas inflamatórias ou imunes, ou ambas, regulam diretamente a liberação de hormônios liberadores do hipotálamo e hormônios hipofisários.

Natureza Química dos Hormônios

Os hormônios são classificados bioquimicamente como proteínas/peptídeos, catecolaminas, hormônios esteroides ou iodotironinas. A natureza química de um hormônio determina (1) como ele é sintetizado, armazenado e liberado; (2) como ele é transportado no sangue; (3) sua meia-vida biológica e modo de depuração; e (4) seu mecanismo de ação celular.

Proteínas/Peptídeos

Os hormônios proteicos e peptídicos podem ser agrupados em moléculas estruturalmente relacionadas que são codificadas por famílias de genes. Os hormônios proteicos/peptídicos obtêm a sua especificidade a partir da sua sequência primária de aminoácidos e de modificações pós-translacionais, especialmente a glicosilação.

Como os hormônios proteicos/peptídicos são destinados à secreção fora da célula, a sua síntese e seu processamento são diferentes daqueles das proteínas destinadas a permanecer dentro da célula ou a serem adicionadas continuamente à membrana (Fig. 38.5). Estes hormônios são sintetizados no polirribossomo como maiores pré-pró-hormônios ou pré-hormônios. Os peptídeos nascentes têm no seu domínio N-terminal um grupo de 15 a 30 aminoácidos chamado peptídeo sinal. O peptídeo sinal interage com uma partícula de ribonucleoproteína que, por fim, guia a cadeia peptídica em crescimento através de um poro na membrana do retículo endoplasmático localizado na superfície cisternal (i. e, interna) da membrana reticular endoplasmática. A remoção do peptídeo sinal por uma peptidase sinal produz um hormônio ou pró-hormônio, o qual é então transportado das cisternas do retículo endoplasmático ao aparelho de Golgi, onde é empacotado em uma vesícula secretora ligada à membrana que é subsequentemente liberada para o citoplasma. A porção carboidrato das glicoproteínas é adicionada no aparelho de Golgi.

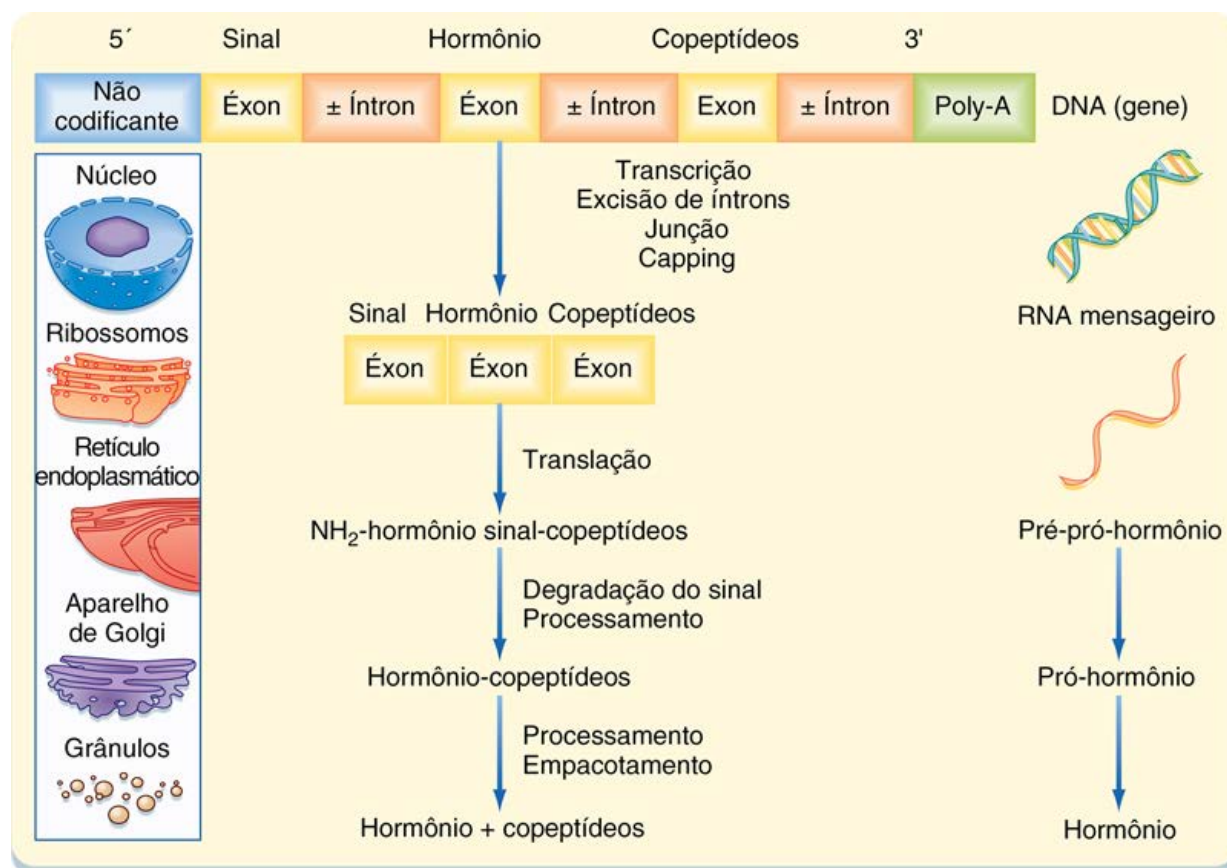


FIG. 38.5 Representação Esquemática da Síntese de Hormônios Peptídicos. No núcleo, o transcrito de gene primário, uma molécula precursora do RNA mensageiro, sofre excisão de íntrons, junção de éxons, capping da extremidade 5' e adição de poliadenilação (poli-A) na extremidade 3'. O resultante RNA mensageiro maduro entra no citoplasma, onde controla a síntese de uma sequência peptídica pré-pró-hormonal nos ribossomos. Neste processo, o sinal N-terminal é removido, e o resultante pró-hormônio é transferido vetorialmente ao retículo endoplasmático. O pró-hormônio sofre processamento e embalagem adicionais no aparelho de Golgi. Depois da clivagem final do pró-hormônio no interior dos grânulos, eles contêm o hormônio e os copeptídeos prontos para a secreção por exocitose. NH₂, amidogênio.

A maioria dos hormônios é produzida como pró-hormônios. Os pró-hormônios abrigam a sequência peptídica do hormônio ativo em sua sequência primária. No entanto, os pró-hormônios são inativos ou menos ativos e requerem a ação

de endopeptidases para separar as sequências inativas vizinhas.

Os hormônios proteicos/peptídicos são armazenados na glândula como vesículas secretoras ligadas à membrana e são liberadas por exocitose pela via secretora regulada. Assim, estes hormônios não são secretados continuamente. Em vez disso, são secretados em resposta a um estímulo por meio de um mecanismo de acoplamento estímulo-secreção. A exocitose regulada requer energia, Ca^{++} , citoesqueleto intacto (microtúbulos, microfilamentos) e a presença das proteínas de revestimento que liberam especificamente vesículas secretoras para a membrana celular. A ultraestrutura das células produtoras de hormônios proteicos é caracterizada por retículo endoplasmático rugoso e membranas de Golgi abundantes e pela presença de vesículas secretoras (Fig. 38.6).

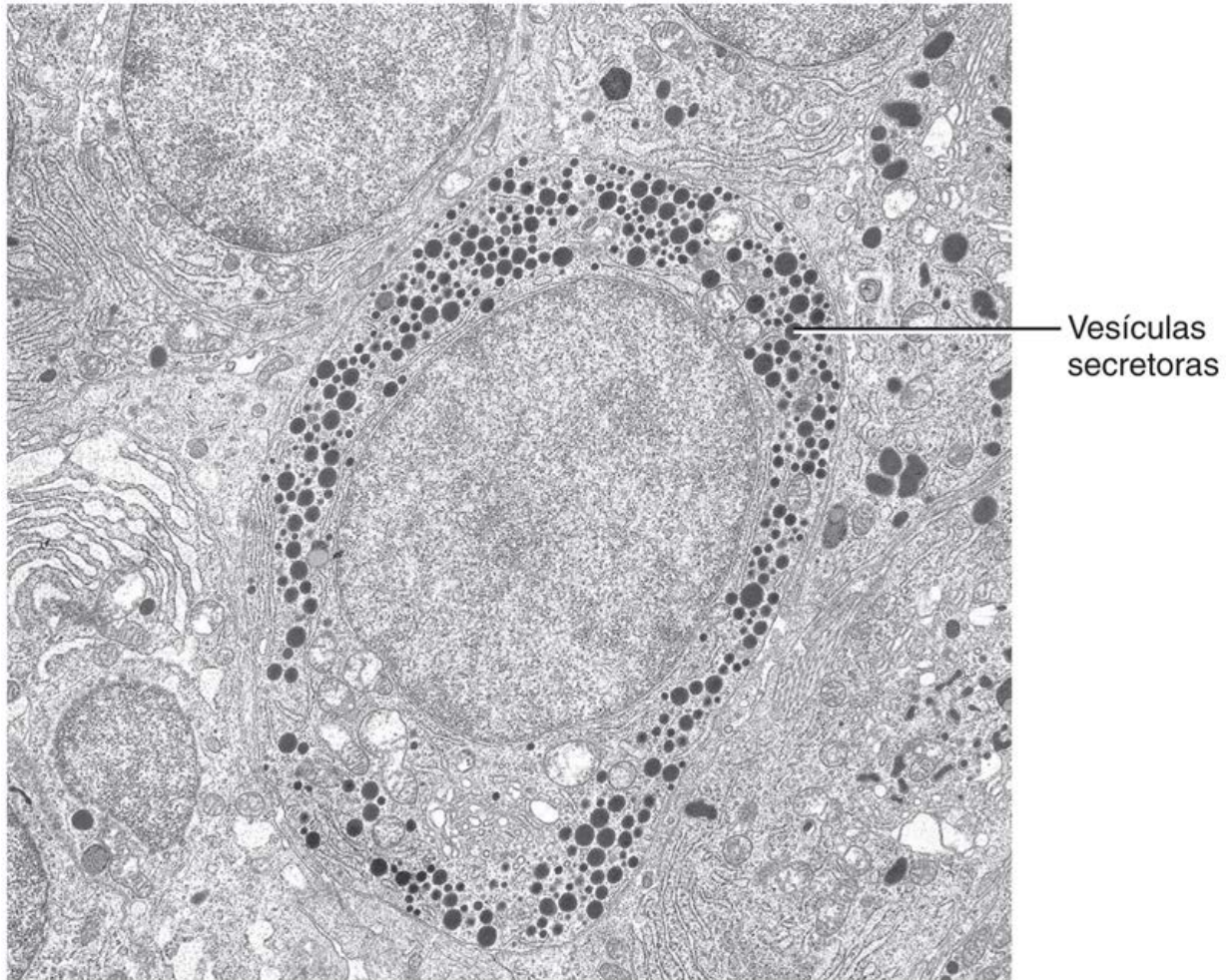


FIG. 38.6 Ultraestrutura de Uma Célula Produtora de Hormônio Proteico. Observe a presença de vesículas secretoras e do retículo endoplasmático rugoso na célula secretora de hormônio proteico. (De Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

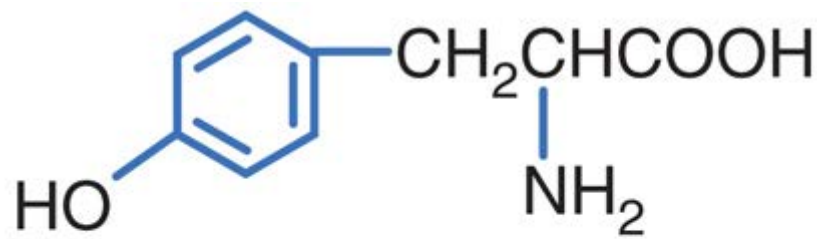
Os hormônios proteicos/peptídicos são solúveis nos líquidos corporais e, com as notáveis exceções dos IGFs e do hormônio de crescimento, circulam no sangue predominantemente em sua forma livre e, por conseguinte, têm meias-vidas biológicas curtas. Os hormônios proteicos são removidos do sangue principalmente por endocitose e degradação lisossômica de complexos hormônio-receptor (veja seção “Respostas Celulares aos Hormônios”). Muitos hormônios proteicos são pequenos o suficiente para aparecer na urina em uma forma fisiologicamente ativa. Por exemplo, o hormônio foliculoestimulante e o hormônio luteinizante estão presentes na urina.

As proteínas/peptídeos são prontamente digeridas no trato gastrointestinal se administradas por via oral. Por conseguinte, devem ser administradas por injeção ou, no caso de peptídeos pequenos, via mucosa (sublingual ou intranasal). Como as proteínas/peptídeos não atravessam facilmente as membranas celulares, elas sinalizam por meio de receptores de membrana (Cap. 3).

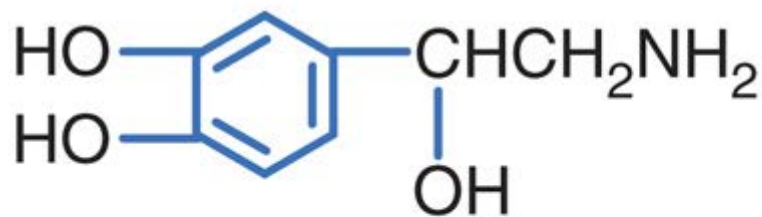
Catecolaminas

As catecolaminas são sintetizadas pela medula adrenal e pelos neurônios, e incluem a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina (Fig. 38.7). Os principais produtos hormonais da medula adrenal são a epinefrina e, em menor grau, a norepinefrina. As catecolaminas obtêm a sua especificidade por meio de modificações enzimáticas do aminoácido tirosina. As catecolaminas são armazenadas em vesículas secretoras que fazem parte da via secretora regulada. Elas são coabaladas com trifosfato de adenosina, Ca^{++} e proteínas chamadas cromograninas. As cromograninas atuam na biogênese das vesículas secretoras e na organização de componentes no interior das vesículas. As catecolaminas são solúveis no sangue e

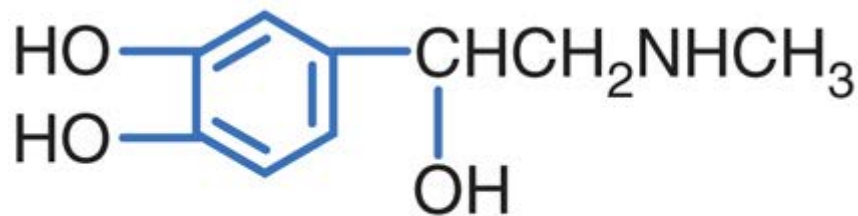
circulam soltas ou ligadas à albumina. Eles são semelhantes aos hormônios proteicos/peptídicos na medida em que não atravessam facilmente as membranas celulares e, portanto, produzem suas ações via receptores de membrana celular. As catecolaminas têm meias-vidas biológicas curtas (1 a 2 minutos) e são removidas do sangue principalmente pela captação celular e modificação enzimática.



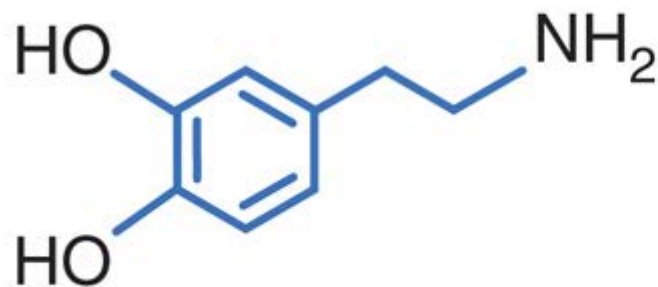
Tirosina



Norepinefrina



Epinefrina



Dopamina

FIG. 38.7 Estrutura química das catecolaminas.

Hormônios Esteroides

Os hormônios esteroides são produzidos pelo córtex adrenal, ovários, testículos e placenta. Os hormônios esteroides dessas glândulas pertencem a cinco categorias: progestinas, mineralocorticoides, glicocorticoides, androgênios e estrogênios. As progestinas, os mineralocorticoides e os glicocorticoides são esteroides de 21 carbonos, enquanto os androgênios são esteroides de 19 carbonos e os estrogênios são esteroides de 18 carbonos (Tabela 38.2). Os hormônios esteroides também incluem o metabólito ativo da vitamina D (Cap. 40), que é um secosteroide (i. e, um dos anéis tem uma conformação aberta).

Tabela 38.2

Hormônios Esteroides

Família	Número de Carbonos	Hormônio Específico	Local Primário de Síntese	Receptor Primário
Progestina	21	Progesterona	Ovário Placenta	Receptor de progesterona
Glicocorticoide	21	Cortisol Corticosterona	Córtex adrenal	Receptor de glicocorticoide
Mineralocorticoide	21	Aldosterona 11-Desoxicorticosterona	Córtex adrenal	Receptor de mineralocorticoide
Androgênio	19	Testosterona Di-hidrotestosterona	Testículo	Receptor de androgênio
Estrogênio	18	17 β -Estradiol Estríol	Ovário Placenta	Receptor de estrogênio



Ao nível celular

Os hormônios bioativos são produzidos a partir de pró-hormônios por clivagem proteolítica do pró-hormônio pelas pró-hormônios (também chamados pró-proteínas) convertases. Estas enzimas são expressas de uma maneira específica à célula. Por exemplo, as células produtoras de insulina (células beta) das ilhotas pancreáticas expressam PC1 e PC2. A insulina é produzida como pré-pró-insulina, clivada em pró-insulina no retículo endoplasmático e embalada em vesículas secretoras como pró-insulina. Quando na vesícula secretora, uma porção do centro da cadeia simples (peptídeo de ligação) é clivada sequencialmente por PC1 e PC2. A vesícula secretora madura contém e secreta quantidades equimolares de insulina e peptídeo de ligação. Às vezes, os pró-hormônios contêm a sequência de vários hormônios. Por exemplo, a proteína pró-opiomelanocortina (POMC) contém as sequências de aminoácidos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e dos hormônios estimuladores de melanócitos (MSH). As células hipofisárias expressam apenas PC1 e liberam apenas ACTH como um peptídeo bioativo. Em contrapartida, determinados tipos de células neuronais e queratinócitos expressam PC1 e PC2 e podem produzir MSH. Existem também pró-hormônios, chamados poliproteínas, que contêm várias cópias do mesmo peptídeo bioativo. Por exemplo, a sequência para o hormônio liberador de tireotrofina é repetida seis vezes no interior da sequência do hormônio liberador de pré-pró-tireotrofina. Identificaram-se mutações no PC1 em seres humanos que estão associadas à obesidade extrema na infância, defeitos na homeostase da glicose, baixos níveis de glicocorticoides, ausência de ciclos menstruais e hipogonadismo, e problemas na função gastrointestinal.

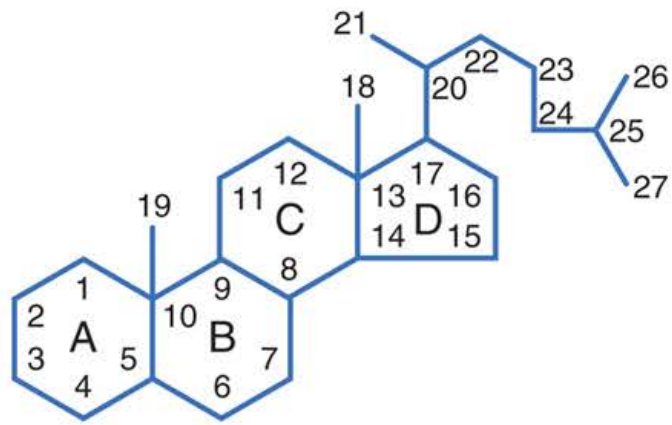


Na clínica

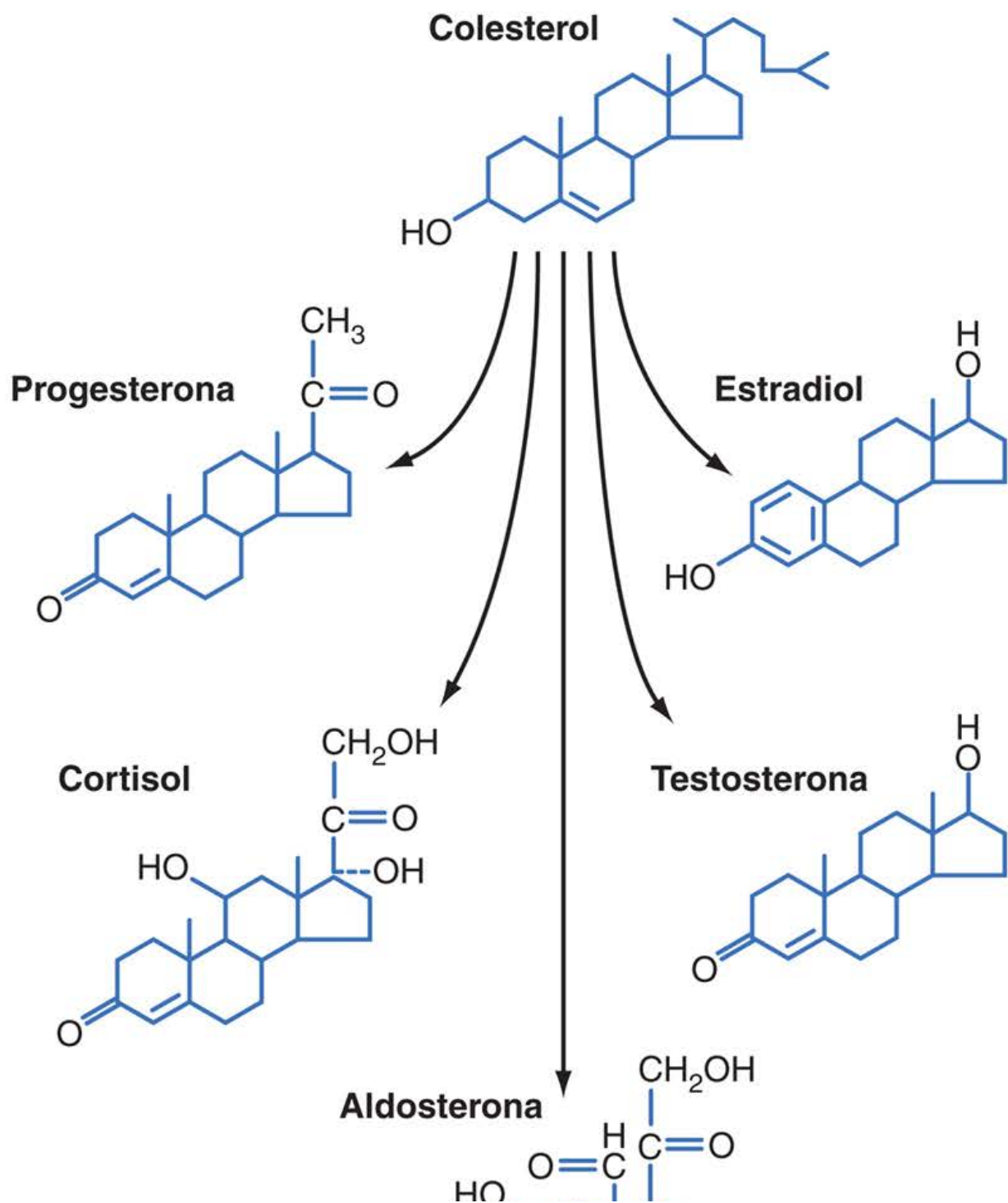
As gonadotrfinas são os hormônios hipofisários luteinizante e foliculoestimulante. Estes hormônios são heterodímeros que consistem em uma subunidade α comum e uma subunidade β única (Cap. 41). A urina de mulheres pós-menopáusicas é uma excelente fonte de gonadotrfinas porque os níveis séricos pós-menopáusicos de gonadotrfina são altos como resultado da perda do feedback negativo exercido pelos esteroides ovarianos (Cap. 43), e os hormônios são filtrados e excretados como moléculas intactas na urina. Uma terceira gonadotrfina é o hormônio placentário gonadotrfina coriônica humana (hCG, Cap. 43), que tem a mesma subunidade α comum e uma subunidade β específica do hCG. É um hormônio extremamente estável, e os níveis sanguíneos de hCG dobram a cada dois dias durante o primeiro trimestre de gestação. Consequentemente, os níveis urinários de hCG também aumentam

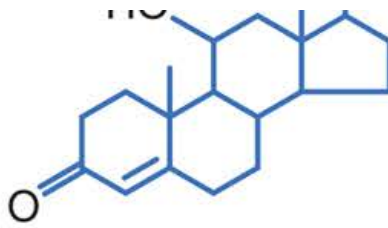
rapidamente. Os testes de gravidez se baseiam na detecção imune na urina da subunidade β específica do hCG como parte do heterodímero hCG intacto.

Os hormônios esteroides são sintetizados por uma série de modificações enzimáticas do colesterol, e um anel de ciclopentanoperhidrofenantreno (ou um derivado dele) atua como núcleo ([Fig. 38.8](#)). As modificações enzimáticas do colesterol são de três tipos: hidroxilação, desidrogenação/redução e reações de liase. O objetivo destas modificações é produzir um derivado de colesterol que seja suficientemente único para ser reconhecido por um receptor específico. Assim, as progestinas se ligam ao receptor de progesterona, os mineralocorticoides se ligam ao receptor mineralocorticoide, os glicocorticoides se ligam ao receptor glicocorticoide, os androgênios se ligam ao receptor de androgênios, os estrogênios se ligam ao receptor de estrogênios, e o metabólito ativo da vitamina D se liga ao receptor de vitamina D. A complexidade da ação do hormônio esteroide é aumentada pela expressão das várias formas de cada receptor. Além disso, existe algum grau de não especificidade entre os hormônios esteroides e os receptores aos quais se ligam. Por exemplo, os glicocorticoides se ligam ao receptor mineralocorticoide com elevada afinidade, e as progestinas, glicocorticoides e androgênios podem em até certo ponto interagir com os receptores de progesterona, glicocorticoide e androgênio. Conforme discutido mais adiante, os hormônios esteroides são hidrofóbicos e passam facilmente através das membranas celulares. Consequentemente, os receptores hormonais esteroides clássicos estão localizados intracelularmente e atuam regulando a expressão gênica. Há evidências crescentes da presença de receptores de hormônios esteroides de membrana plasmática e justamembranares que medeiam ações rápidas e não genômicas de hormônios esteroides.



A





B

FIG. 38.8 A, Estrutura do colesterol, o precursor dos hormônios esteroides. B, Estrutura dos hormônios esteroides.

As células do tipo esteroideogênicas são definidas como células que podem converter o colesterol em pregnenolona, que é a primeira reação comum a todas as vias esteroideogênicas. As células esteroideogênicas têm alguma capacidade de síntese de colesterol, mas muitas vezes obtêm colesterol de lipoproteínas ricas em colesterol (lipoproteínas de baixa densidade e lipoproteínas de alta densidade). A pregnenolona é posteriormente modificada por várias reações enzimáticas. Em decorrência da sua natureza hidrofóbica, os hormônios esteroides e seus precursores podem deixar a célula esteroideogênica facilmente e, portanto, não são armazenados. Portanto, a esteroideogênese é regulada ao nível da captação, armazenamento e mobilização do colesterol e ao nível da expressão e atividade do gene da enzima esteroideogênica. Os esteroides não são regulados ao nível da secreção do hormônio pré-formado. Uma implicação clínica deste modo de secreção é que níveis elevados de precursores do hormônio esteroide são facilmente liberados para o sangue quando uma enzima esteroideogênica de uma determinada via está inativa ou ausente. A ultraestrutura das células esteroideogênicas é distinta da ultraestrutura das células secretoras de proteínas e catecolaminas. As enzimas esteroideogênicas se encontram dentro da membrana mitocondrial interna ou na membrana do retículo endoplasmático liso. Assim, as células esteroideogênicas normalmente contêm mitocôndrias extensas e retículo endoplasmático liso ([Fig. 38.9](#)). Estas células contêm também gotículas lipídicas, que constituem uma reserva de ésteres de colesterol.

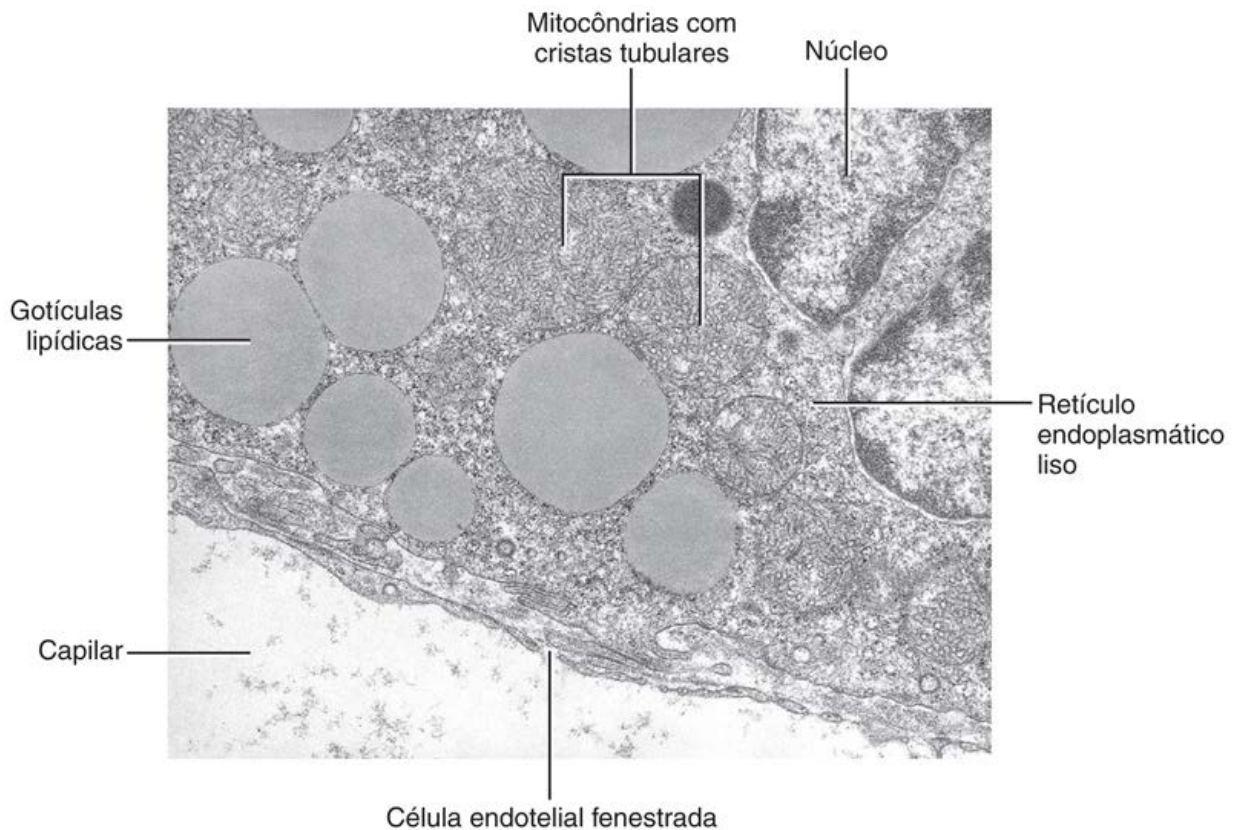


FIG. 38.9 Ultraestrutura de Uma Célula Esteroideogênica. Observe a abundância de gotículas lipídicas, retículo endoplasmático liso e mitocôndrias com cristas tubulares. (De Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

Uma característica importante da esteroideogênese é que os hormônios esteroides muitas vezes sofrem outras modificações (com exceção daqueles envolvidos na desativação e na excreção) depois de sua liberação da célula esteroideogênica original. Por exemplo, a síntese de estrogênio pelo ovário e pela placenta requer pelo menos dois tipos de células para completar a conversão do colesterol em estrogênio. Isto significa que uma célula secreta um precursor e uma

segunda célula converte o precursor em estrogênio. Existe também uma considerável conversão periférica de hormônios esteroides ativos. Por exemplo, os testículos secretam pouco estrogênio. No entanto, os tecidos adiposos, musculares e outros expressam a enzima para converter a testosterona (um potente androgênio) em 17 β -estradiol (um potente estrogênio). Assim, a produção global de um determinado hormônio esteroide é equivalente à soma da secreção deste hormônio esteroide por um tipo de célula esteroidogênica e a conversão periférica de outros esteroides no hormônio esteroide específico (Fig. 38.10). A conversão periférica pode produzir (1) uma classe de hormônio mais ativo, mas semelhante (p. ex., conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D); (2) um hormônio menos ativo que pode ser reversivelmente ativado por outro tecido (p. ex., conversão de cortisol em cortisona nos rins seguida pela conversão de cortisona em cortisol no tecido adiposo abdominal); ou (3) uma classe diferente de hormônio (p. ex., conversão de testosterona em estrogênio). A conversão periférica de esteroides desempenha um papel importante em vários distúrbios endócrinos (Caps. 43 e 44).

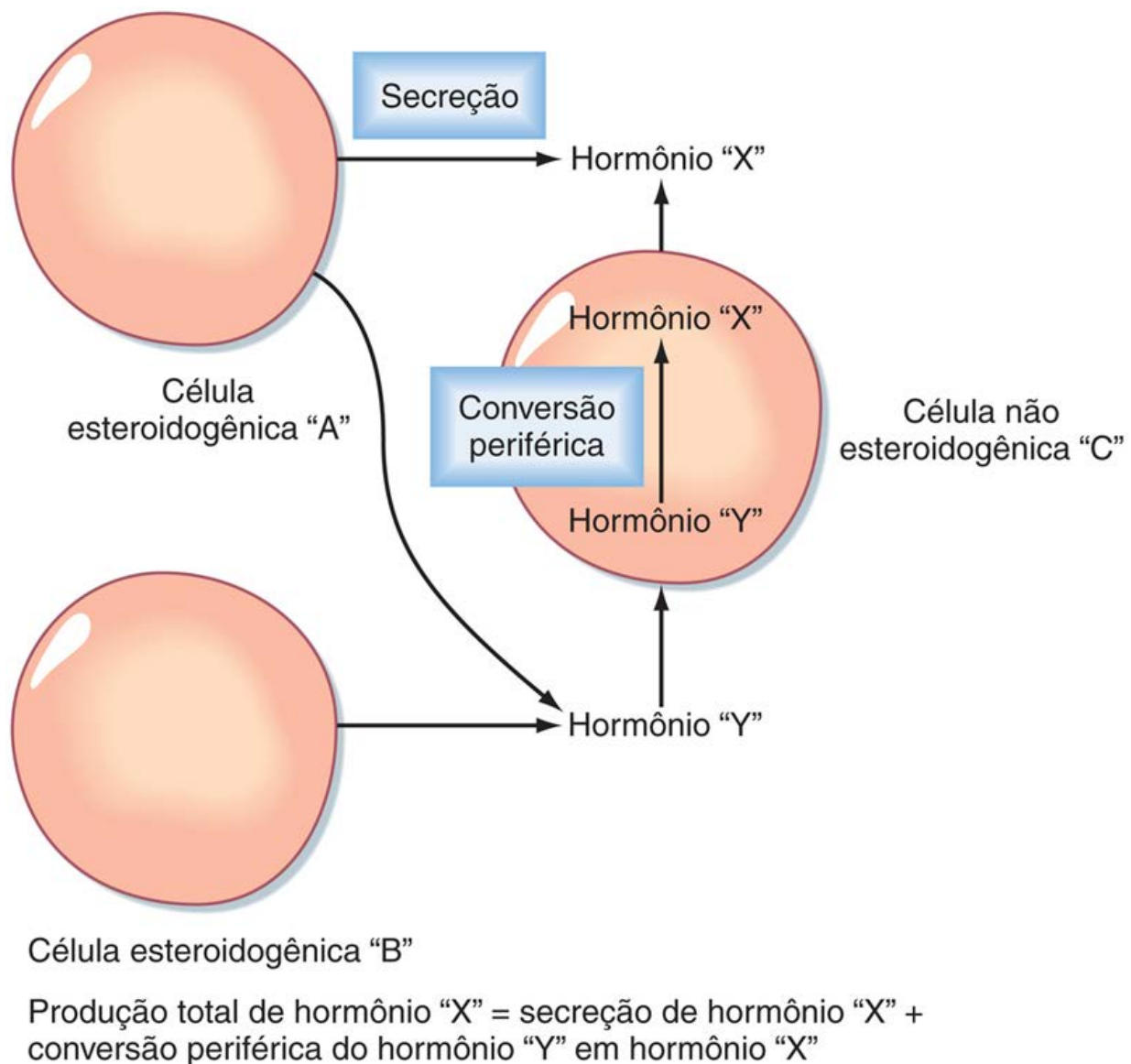
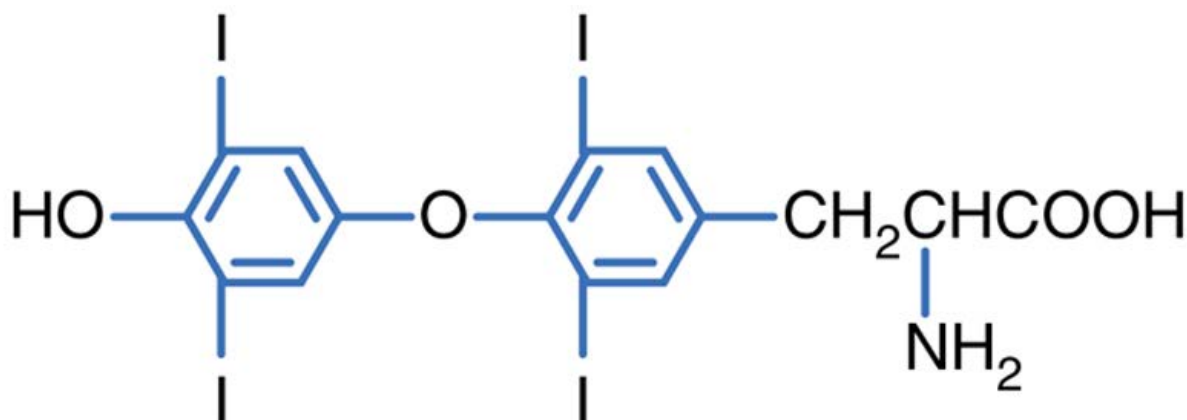


FIG. 38.10 Conversão periférica de hormônios esteroides.

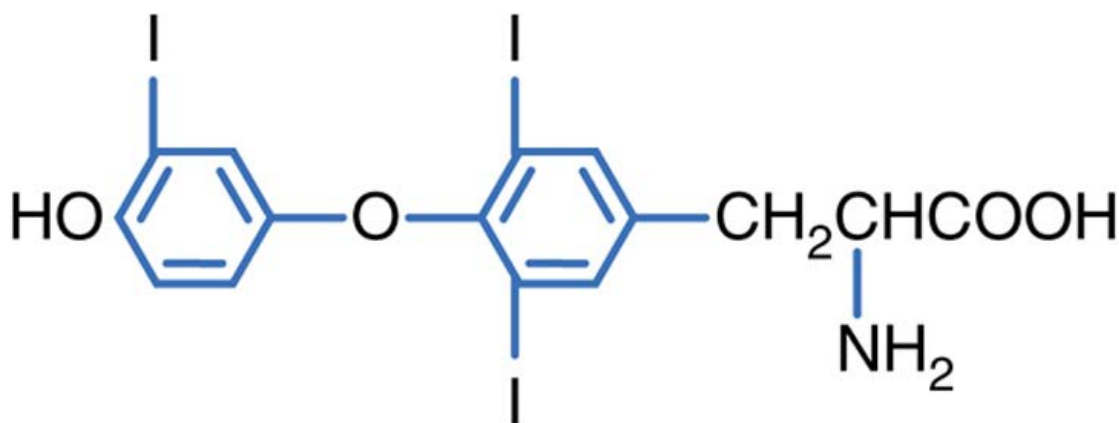
Em decorrência da sua natureza não polar, os hormônios esteroides não são facilmente solúveis no sangue. Portanto, os hormônios esteroides circulam ligados a proteínas de transporte, tais como a albumina, mas também a proteínas de transporte específicas denominadas globulina ligadora de hormônios sexuais e globulina ligadora de corticoesteroides (veja seção "Transporte de Hormônios na Circulação"). A excreção de hormônios do corpo normalmente envolve modificações de inativação seguidas pela conjugação por glucuronídeo ou sulfato no fígado, que é frequentemente acoplada à excreção biliar. Estas modificações também aumentam a solubilidade em água do esteroide e diminuem a sua afinidade a proteínas de transporte, possibilitando, assim, que o hormônio esteroide inativado seja excretado pelos rins. Os compostos esteroides são absorvidos com bastante facilidade no trato gastrointestinal e, portanto, podem ser administrados por via oral.

Iodotironinas

Os hormônios tireoidianos são iodotironinas (Fig. 38.11) que são produzidas pelo acoplamento de resíduos de tirosina iodados por meio de uma ligação éter. Sua especificidade é determinada pela estrutura da tironina, bem como por onde a tironina é iodada. Os hormônios tireoidianos cruzam membranas celulares por meio de sistemas de transporte. Eles são armazenados extracelularmente na tireoide como parte integrante da molécula de glicoproteína tiroglobulina. Os hormônios tireoidianos são moderadamente solúveis em sangue e líquidos aquosos, e são transportados no sangue ligados (> 99%) a proteínas de ligação ao soro. Uma das principais proteínas de transporte é a globulina ligadora de hormônio tireoidiano. Os hormônios tireoidianos têm meia-vida longa (7 dias para a tiroxina e 18 horas para a tri-iodotironina). Os hormônios tireoidianos são semelhantes aos hormônios esteroides na medida em que o receptor dos hormônios tireoidianos é intracelular e atua como um fator de transcrição. Na verdade, os receptores de hormônio tireoidiano pertencem à mesma família de genes que inclui os receptores de hormônios esteroides e receptores de vitamina D. Os hormônios tireoidianos podem ser administrados por via oral; a quantidade absorvida intacta é suficiente para que este seja um modo eficaz de tratamento.



3,5,3'5'-Tetraiodotironina (tiroxina ou T4)



3,5,3'-Tri-iodotironina (T3)

FIG. 38.11 Estrutura dos hormônios tireoidianos, as iodotironinas.

Transporte de Hormônios na Circulação

Uma fração significativa dos hormônios esteroides e tireoidianos é transportada no sangue e está ligada a proteínas plasmáticas que são produzidas sob controle hepático. Os hormônios proteicos e polipeptídicos geralmente são transportados livres no sangue. As concentrações de hormônios ligados, hormônios livres e proteínas plasmáticas de transporte estão em equilíbrio. Se os níveis de hormônio livre caem, as proteínas de transporte liberam hormônio. Esta relação pode ser expressa da seguinte maneira:

$$[H] \times [P] = [HP] \text{ ou } K = \frac{[H] \times [P]}{[HP]}$$

Equação 38.1

em que $[H]$ = concentração de hormônio livre, $[P]$ = concentração de proteína plasmática de transporte, $[HP]$ = concentração de hormônio ligado e K = constante de dissociação.

O hormônio livre é a forma biologicamente ativa para ação no órgão-alvo, controle de feedback, e depuração por captação e metabolismo celular. Como consequência, quando se avalia o status hormonal, às vezes deve-se determinar os níveis de hormônios livres além dos níveis de hormônios totais. Isto é particularmente importante porque a produção das proteínas transportadoras de hormônios são moduladas por alterações endócrinas e de doenças.

As proteínas de ligação atendem a vários fins. Elas prolongam a meia-vida circulante do hormônio. Muitos hormônios prontamente atravessam as membranas celulares e entram nas células ou são excretados pelos rins se não estiverem ligados a proteínas. O hormônio ligado constitui um reservatório de hormônio e pode servir para tamponar alterações agudas na secreção hormonal. Alguns hormônios, como os esteroides, são moderadamente solúveis no sangue, e a ligação com proteínas facilita o seu transporte.

Respostas Celulares aos Hormônios

Os hormônios são também chamados de ligantes, no contexto da ligação ligante-receptor, e de agonistas, pelo fato de sua ligação ao receptor ser transduzida em uma resposta celular. Os antagonistas de receptores normalmente se ligam a um receptor e bloqueiam-no em um estado inativo, no qual o receptor é incapaz de induzir uma resposta celular. A perda ou inativação de um receptor resulta em resistência hormonal. A ativação constitutiva de um receptor leva a uma ativação de processos celulares não regulada e independente de hormônios.

Os hormônios regulam essencialmente todos os aspectos importantes da função celular em cada sistema orgânico. Os hormônios controlam o crescimento das células, determinando por fim o seu tamanho e competência para a divisão celular. Os hormônios regulam a diferenciação das células e a sua capacidade de sobreviver ou sofrer morte celular programada. Eles influenciam o metabolismo celular, a composição iônica dos líquidos corporais e o potencial da membrana celular. Os hormônios coordenam vários eventos complexos associados ao citoesqueleto, tais como a forma da célula, a migração, a divisão, a exocitose, a reciclagem/endocitose, e a adesão célula-célula e célula-matriz. Os hormônios regulam a expressão e a função das proteínas citosólicas e de membrana, e um hormônio específico pode determinar o nível de seus próprios receptores ou dos receptores de outros hormônios.

Embora os hormônios possam exercer um controle pleiotrópico coordenado sobre vários aspectos da função celular, um determinado hormônio não regula todas as funções de um tipo de célula. Em vez disso, um único hormônio controla um subconjunto de funções celulares apenas nos tipos celulares que expressam receptores para esse hormônio. Assim, a expressão seletiva do receptor determina quais células respondem a um determinado hormônio. Além disso, o estado diferenciado de uma célula determina como ela responde a um hormônio. Deste modo, a especificidade das respostas hormonais reside na estrutura do próprio hormônio, no receptor para o hormônio e no tipo de célula na qual o receptor é expresso. As concentrações séricas de hormônio normalmente são extremamente baixas (10^{-11} a 10^{-9} mol/L). Portanto, um receptor deve ter alta afinidade, bem como especificidade, ao seu hormônio cognato.

Como a ligação hormônio-receptor é transduzida em uma resposta celular? A ligação hormonal a um receptor induz alterações na conformação do receptor. Essas mudanças são coletivamente chamadas de sinal. O sinal é transduzido para a ativação de um ou mais mensageiros intracelulares. As moléculas do mensageiro então se ligam às proteínas efetoras, que por sua vez modificam funções celulares específicas. A combinação de ligação hormônio-receptor (sinal), ativação de mensageiros (transdução) e regulação de uma ou mais proteínas efetoras é chamada de via de transdução do sinal (também chamada simplesmente de via de sinalização), e seu desfecho é chamado de resposta celular. As vias de sinalização normalmente são caracterizadas pelas seguintes propriedades:

1. Vários passos hierárquicos dos quais as proteínas efetoras “a jusante” são dependentes e conduzidas por receptores, transdutores e proteínas efetoras “a montante”. Isto significa que a perda ou inativação de um ou mais componentes dentro da via leva a uma resistência geral ao hormônio, ao passo que a ativação constitutiva ou superexpressão de componentes pode estimular uma via de maneira não regulada.
2. Amplificação da ligação inicial hormônio-receptor. A amplificação pode ser tão grande que a resposta máxima a um hormônio é alcançada quando o hormônio se liga a uma pequena porcentagem de receptores.
3. Ativação de várias vias, ou pelo menos a regulação de várias funções celulares, a partir de um evento de ligação hormônio-receptor. Por exemplo, a ligação da insulina ao seu receptor ativa três vias de sinalização separadas. Mesmo em vias bastante simples (p. ex., ativação do glucagon pela adenilato ciclase), eventos divergentes a jusante possibilitam a regulação de várias funções (p. ex., ativação pós-translacional da glicogênio fosforilase e aumento da transcrição do gene fosfoenolpiruvato carboxiquinase).
4. Antagonismo por reações de feedback negativo constitutivas e reguladas. Isto significa que um sinal é amortecido ou encerrado (ou ambos) por reações opostas e que a perda ou ganho de função dos componentes opostos pode causar a ativação independente de hormônio de uma via específica ou resistência hormonal.

Conforme discutido no [Capítulo 3](#), os hormônios sinalizam para as células por meio de receptores de membrana ou receptores intracelulares. Os receptores de membrana têm efeitos rápidos sobre processos celulares (p. ex., atividade enzimática, rearranjo citoesquelético) que são independentes da síntese de uma nova proteína. Os receptores de membrana também podem regular rapidamente a expressão de genes por meio de quinases móveis (p. ex., proteínas quinases dependentes da adenosina monofosfato cíclica [PKA], proteínas quinases ativadas por mitógenos [MAPK]) ou fatores de transcrição solúveis (p. ex., transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição [STAT], *small mothers against decapentaplegic* [Smads]). Os hormônios esteroides têm efeitos mais lentos e de longo prazo que envolvem a remodelação da cromatina e mudanças na expressão gênica. Evidências crescentes indicam que os hormônios esteroides também têm efeitos rápidos e não genômicos, mas essas vias ainda estão sendo elucidadas.

A presença de um receptor funcional é um requisito absoluto para a ação hormonal, e a perda de um receptor produz essencialmente os mesmos sintomas que a perda de hormônio. Além do receptor, existem vias bastante complexas envolvendo diversos mensageiros intracelulares e proteínas efetoras. Consequentemente, podem surgir doenças endócrinas pela expressão anormal ou atividade anormal, ou ambas, de qualquer um destes componentes da via de transdução do sinal. Por fim, os sinais hormonais podem ser encerrados de várias maneiras, tais como a internalização do hormônio/receptor, a fosforilação/desfosforilação, a destruição proteossomal do receptor e a produção de inibidores do feedback.



Na clínica

As doenças endócrinas podem ser categorizadas de maneira ampla como hiperfunção ou hipofunção de uma via hormonal específica. A hipofunção pode ser causada pela falta do hormônio ativo ou pela resistência hormonal como resultado da inativação de receptores hormonais ou defeitos pós-receptor. A síndrome de feminização testicular é uma forma drástica de resistência hormonal em que o receptor de androgênio é mutado e não pode ser ativado pelos androgênios. Nos pacientes em que o diagnóstico não é feito antes da puberdade, o testículo torna-se hiperestimulado por causa da anulação do feedback negativo entre o testículo e a hipófise. Os níveis aumentados de androgênio não têm efeito biológico direto como resultado do defeito no receptor. No entanto, os androgênios são convertidos periféricamente em estrogênios. Assim, os indivíduos afetados são geneticamente machos (isto é, 46, XY), mas têm um fenótipo externo fortemente feminizado, uma identidade sexual feminina e, geralmente, uma preferência sexual por homens (isto é, heterossexual em relação à identidade sexual). O tratamento envolve a remoção dos testículos hiperestimulados (que se encontram no abdome e constituem um risco de câncer), tratamento de reposição de estrogênio, e aconselhamento para o paciente e, se existente, para o parceiro/cônjuge a fim de abordar a infertilidade e o sofrimento social/psicológico.

Pontos-Chave

1. A sinalização endócrina envolve (1) a secreção regulada de uma molécula de sinalização extracelular, chamada hormônio, no líquido extracelular; (2) a difusão do hormônio para a vasculatura e a circulação pelo corpo; e (3) a difusão do hormônio do compartimento vascular para o espaço extracelular e a ligação a um receptor específico dentro das células de um órgão-alvo.
2. O sistema endócrino é composto pelo tecido endócrino do pâncreas, glândulas paratireoides, hipófise, glândula tireoide, glândulas adrenais e gônadas (testículos ou ovários).
3. O feedback negativo representa um importante mecanismo de controle que confere estabilidade aos sistemas endócrinos. Os ritmos hormonais são impostos em alças de feedback negativo.
4. Os hormônios proteicos/peptídicos são produzidos em ribossomos e armazenados nas células endócrinas de grânulos secretores ligados a membrana. Normalmente, eles não cruzam as membranas celulares prontamente e agem por meio de receptores associados à membrana celular.
5. As catecolaminas são sintetizadas no citosol e nos grânulos secretórios, e não atravessam facilmente as membranas celulares. Elas atuam por meio de receptores associados à membrana celular.
6. Os hormônios esteroides não são armazenados em tecidos e geralmente cruzam as membranas celulares com relativa facilidade. Eles atuam por meio de receptores intracelulares.
7. Os hormônios tireoidianos são sintetizados em células foliculares e armazenados no coloide folicular ligados à tireoglobulina. Atravessam as membranas celulares e se associam aos receptores nucleares.
8. Alguns hormônios atuam por meio de receptores de membrana, e suas respostas são mediadas por vias de rápida sinalização intracelular.
9. Outros hormônios se ligam aos receptores nucleares e atuam regulando diretamente a transcrição gênica.

Leituras Adicionais

- Bae YJ, Kraisch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:761–772.
- Vija L, Ferlicot S, Paun D. Testicular histological and immunohistochemical aspects in a post-pubertal patient with 5 alpha-reductase type 2 deficiency: case report and review of the literature in a perspective of evaluation of potential fertility of these patients. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:43.

Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Explicar os diferentes requisitos de combustíveis e sua utilização pelas diferentes células durante a fase digestória em oposição às fases interdigestória e de jejum.
2. Integrar a estrutura, a síntese e a secreção de insulina com os níveis de combustível circulante, especialmente a glicose.
3. Utilizar as diferentes vias de sinalização reguladas pela insulina para ligar a insulina aos seus efeitos celulares em nível molecular.
4. Integrar a estrutura, a síntese e a secreção de glucagon com os níveis circulantes de combustíveis, insulina e catecolaminas.
5. Mapear e integrar as ações da insulina na utilização e armazenamento da glicose, ácidos graxos livres (AGLs) e aminoácidos (AAs) pelos hepatócitos, músculo esquelético e adipócitos durante a fase digestória.
6. Mapear e integrar as ações dos hormônios contrarregulatórios (glucagon, catecolaminas) na utilização e preservação da glicose, e na utilização de AGLs e AAs pelos hepatócitos, músculo esquelético e adipócitos durante as fases interdigestória e de jejum.
7. Integrar as mudanças na utilização de combustível e na sinalização hormonal nos hepatócitos durante as fases interdigestória e de jejum que possibilitam e promovem a produção de glicose hepática e a cetogênese.
8. Comparar as vias de sinalização que têm ações orexigênicas e anorexigênicas por meio do hipotálamo.
9. Relacionar as diversas doenças relacionadas com o metabolismo, especialmente as causadas pela ausência absoluta ou relativa de insulina e pela obesidade.

Oferta e Demanda Contínuas de Energia: O Desafio

O corpo humano contém aproximadamente 40 trilhões de células, não incluindo as aproximadamente 40 trilhões de células não humanas que compõem a microbiota humana. Todas estas células devem desempenhar continuamente o seu trabalho para que se permaneça vivo. Este trabalho inclui a manutenção da composição celular e da integridade estrutural, juntamente com a síntese e a degradação (i. e., a renovação) de macromoléculas e organelas. Ele também envolve as funções das células que contribuem para o corpo humano como um todo (p. ex., contração das fibras musculares do diafragma). Exige-se um trabalho adicional das células quando o corpo humano está envolvido em uma variedade de atividades, incluindo (mas não limitado a) trabalhos manuais, exercícios e brincadeiras ao ar livre; crescimento do corpo e

maturação dos sistemas reprodutivos na puberdade; gestação e lactação; combate a uma infecção grave ou câncer; e cicatrização de tecidos/órgãos danificados (p. ex., um osso fraturado ou a cura depois de uma cirurgia). Em média, a taxa metabólica de repouso de um adulto relaxado, acordado, estacionário e saudável representa cerca de 70% de seu gasto energético total diário (Fig. 39.1).

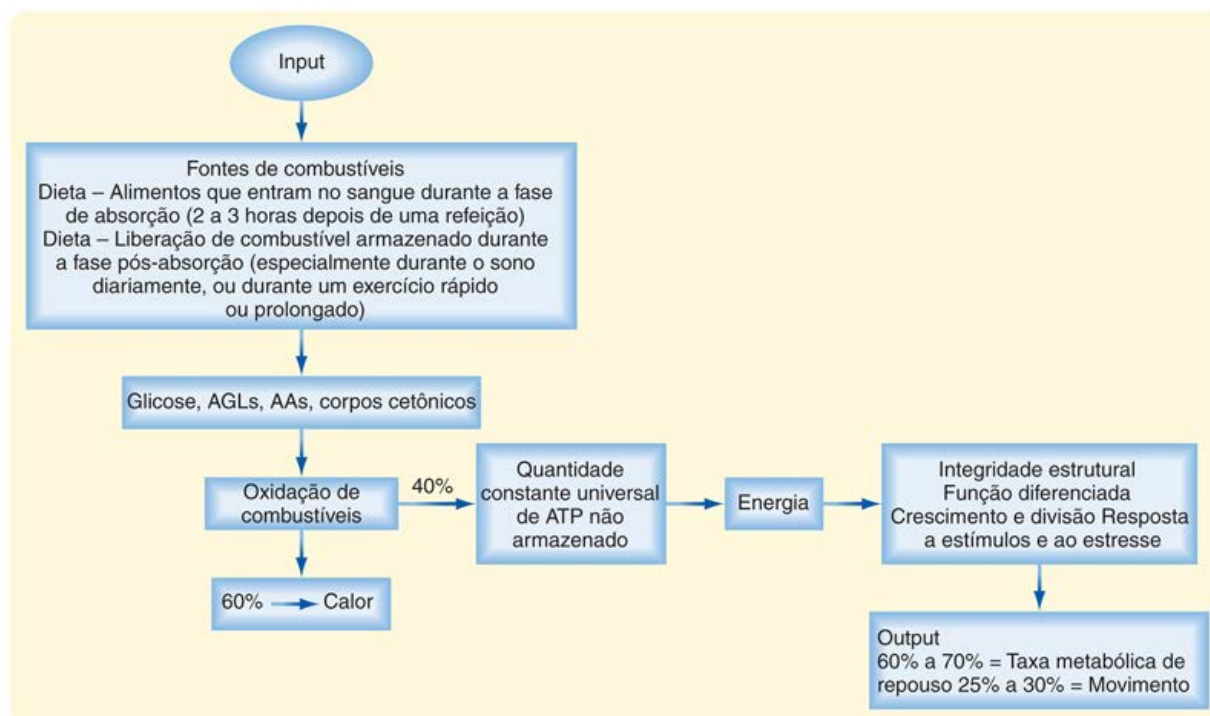


FIG. 39.1 Visão geral do metabolismo energético.

Para realizar este trabalho, as células precisam de combustíveis, juntamente com a capacidade de converter os combustíveis em energia química potencial sob a forma de trifosfato de adenosina (ATP). As células, então, convertem a energia dentro do ATP em trabalho químico e mecânico (Fig. 39.1). Isto significa que a necessidade de ATP é imediata e interminável, e consequentemente todas as células vivas devem sintetizar ATP continuamente. Na verdade, os seres humanos produzem aproximadamente o equivalente ao seu peso corporal em ATP diariamente. Isso exige que o corpo forneça combustível continuamente de alguma maneira a todas as células. Todo o combustível se origina da dieta, mas os seres humanos não comem de maneira interrupta durante o dia todo. Assim, a constante demanda das células por combustíveis para produzir ATP e realizar trabalhos é pareada a uma ingestão intermitente de combustíveis. Os combustíveis derivados da dieta são oxidados em ATP, mas alguns também são armazenados para uso futuro, e alguns são convertidos em outros combustíveis que podem ser utilizados por outros tipos de células, dependendo da fase metabólica, tipo de combustível e tipo de célula em questão.

Na tentativa de entender o metabolismo energético, é importante organizar os conceitos em torno do seguinte:

1. **Fases metabólicas.** As fases metabólicas se referem às diferenças horárias e diárias no uso de combustível e no metabolismo energético, que são ditadas em grande parte pela abundância ou escassez de determinados combustíveis e orquestradas por hormônios específicos à fase. Em geral, existem três fases metabólicas (Fig. 39.2): (1) a fase digestória ou absorptiva, que ocorre durante as 2 a 3 horas que leva para digerir uma refeição; (2) a fase interdigestória ou pós-absorptiva, que normalmente ocorre entre as refeições; e (3) a fase de jejum, que mais comumente ocorre entre o último lanche antes de deitar e o café da manhã. (Na verdade, os médicos se referem a um valor sanguíneo como “de jejum” – por exemplo, “glicose sanguínea em jejum” – se o paciente se abster de comer depois da meia-noite e tiver seu sangue coletado por volta de 8 horas da manhã. O jejum prolongado e a fome são formas mais extremas de jejum.) O esforço físico, que impõe uma maior demanda energética, é outro tipo de fase metabólica que ocorre com alguma frequência e regularidade em alguns indivíduos. Este capítulo compara principalmente como o metabolismo difere entre a fase digestória e a fase de jejum, e como diferentes hormônios orquestram essas diferenças metabólicas.
2. **Ações metabólicas dos hepatócitos, adipócitos e miócitos esqueléticos.** Todas as células estão envolvidas no metabolismo energético, mas estes três tipos de células têm um impacto profundo sobre o metabolismo do corpo todo. As principais características relacionadas com o metabolismo destes três tipos de células estão listadas na Tabela 39.1.
3. **Insulina e hormônios contrarreguladores.** Durante a fase digestória, o metabolismo é orquestrado quase que inteiramente pela insulina. Durante a fase de jejum, a insulina cai a níveis baixos, e isso isoladamente possibilita algumas das adaptações metabólicas associadas ao jejum. Além disso, o glucagon e as catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) estimulam vias metabólicas que integram a resposta do corpo à ausência de combustíveis.

ingeridos e absorvidos. Estes hormônios são chamados de hormônios contrarreguladores com base na sua oposição à insulina. O hormônio do crescimento ([Cap. 41](#)) e o cortisol ([Cap. 43](#)) também contribuem um pouco para o metabolismo na fase de jejum.

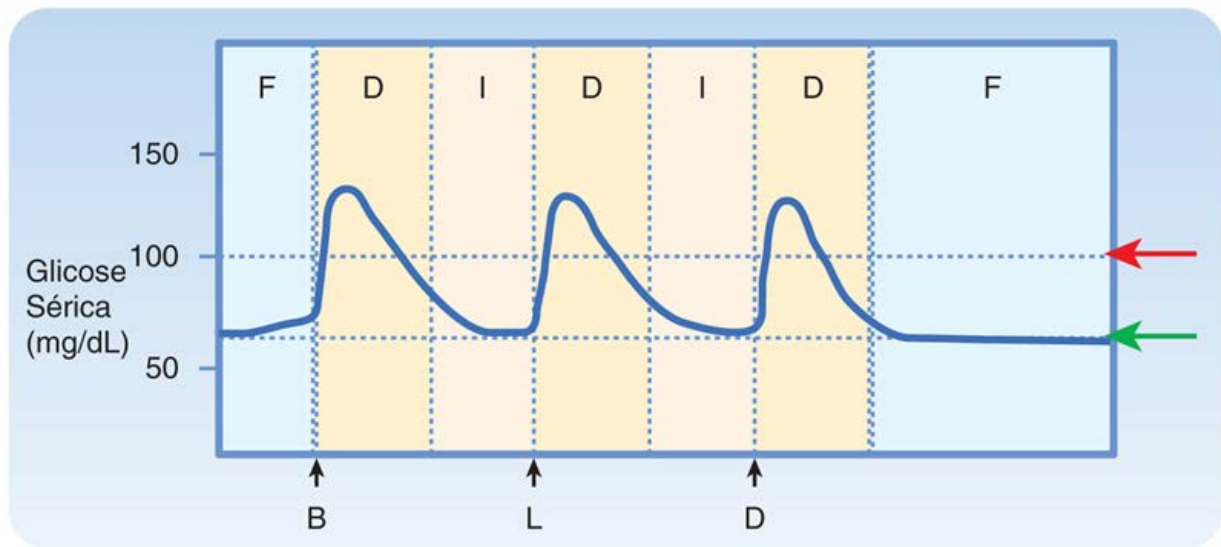


FIG. 39.2 Níveis séricos de glicose durante as três fases metabólicas: D, fase digestória; F, fase de jejum; I, fase interdigestória. B, café da manhã; D, jantar; L, almoço. A seta vermelha indica o limite superior para a glicose normal em jejum; a seta verde indica o limite inferior para a glicose normal em jejum.

Tabela 39.1

Destino dos Combustíveis Durante as Fases Digestória e de Jejum

	Hepatócitos	Adipócitos	Miócitos Esqueléticos
Glicose, fase de alimentação	• Utilização para a produção de ATP • Armazenamento como glicogênio • LDN	• Aumento da absorção pela GLUT4 • Utilização para a produção de ATP • Utilização para produção de G3P	• Aumento da absorção pela GLUT4 (maior impacto na tolerância à glicose) • Utilização para a produção de ATP • Armazenamento como glicogênio
Glicose, fase de jejum	• Quebra do glicogênio e liberação de glicose no sangue • Nova síntese de glicose a partir de precursores pequenos e liberação no sangue • Uso de combustível alternativo para a produção de ATP	• Diminuição na absorção pela GLUT4 • Uso de combustíveis alternativos	• Diminuição na absorção pela GLUT4 • Uso de combustíveis alternativos • Quebra do glicogênio e uso da glicose intracelularmente (sem exportação), especialmente durante o exercício
AGL/TG, fase de alimentação	• Produção de AGLs a partir da glicose pela LDN • Esterificação dos AGLs em TGs intra-hepáticos • Absorção de remanescentes de quilomícrons	• Lipólise de quilomícrons e absorção de AGLs • Esterificação dos AGLs em TG de armazenamento • Inibição da lipólise do TG armazenado	• Envolvimento mínimo
AGL/TG, fase de jejum	• Utilização para a produção de ATP • Utilização para produção de CCs • Compilação de TG em VLDL • Secreção de VLDL	• Liberação de AGLs dos estoques de TG • Utilização para a produção de ATP	• Utilização para a produção de ATP
AAs, fase de alimentação	• Utilização para várias vias anabólicas	• Utilização para várias vias anabólicas	• Utilização para várias vias anabólicas
AAs, fase de jejum	• Utilização para a gliconeogênese • Utilização para a cetogênese	• Proteólise e liberação de AAs	• Proteólise e liberação de AAs
CCs, fase de alimentação	• Deve estar ausente	• Deve estar ausente	• Deve estar ausente

	Hepatócitos	Adipócitos	Miócitos Esqueléticos
CCs, fase de jejum	• Síntese de AGLs e alguns aminoácidos • Não podem ser utilizados para a produção de ATP	• Utilização para a produção de ATP	• Utilização para a produção de ATP

AA, aminoácido; AGL, ácido graxo livre; ATP, trifosfato de adenosina; CC, corpo cetônico; G3P, glicerol-3-fosfato; LDN, lipogênese de novo; TG, triglicerídeos; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade.

Visão Integrada do Metabolismo Energético

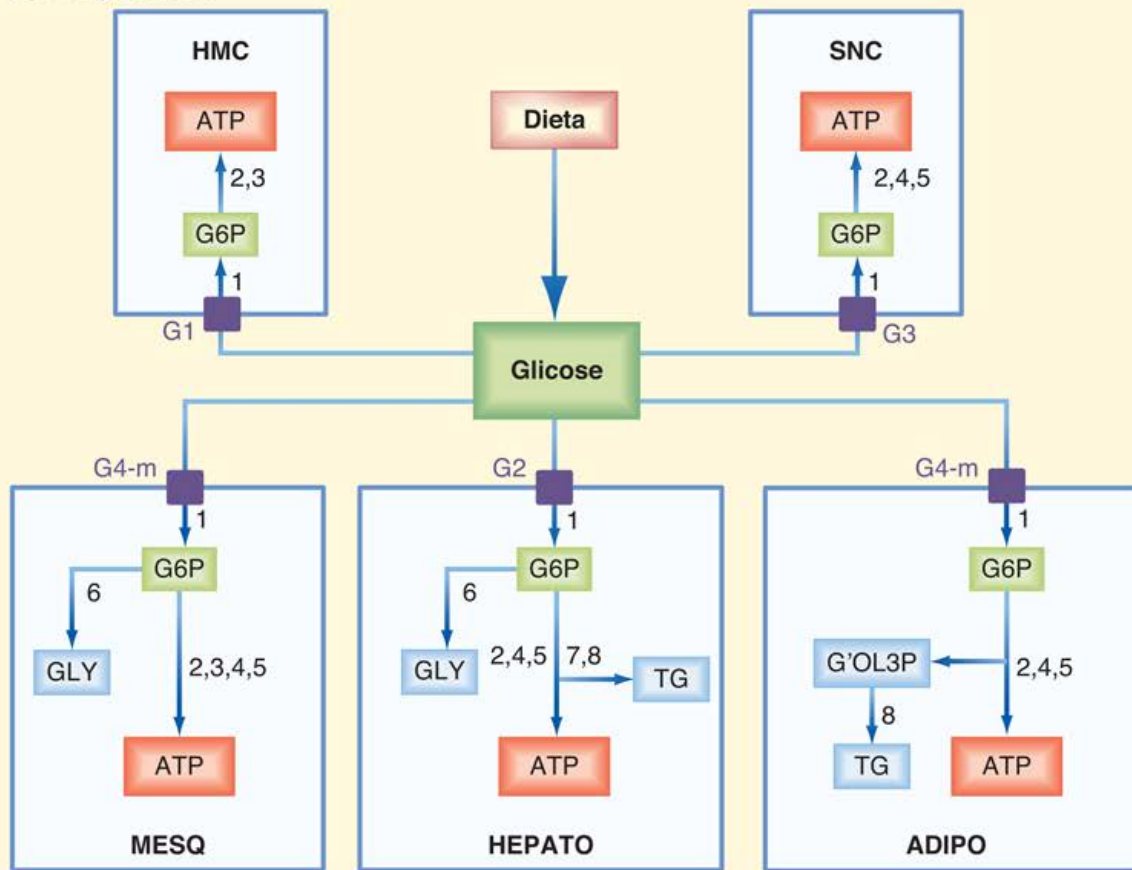
Fase Digestória

Os combustíveis entram no corpo por meio da dieta durante a fase digestória. A dieta humana inclui formas monoméricas e poliméricas (estas últimas são convertidas em formas monoméricas durante a digestão e absorção) dos seguintes combustíveis: (1) monossacarídeos, tais como a glicose, frutose e galactose; (2) ácidos graxos livres de cadeia longa (chamados neste capítulo simplesmente de AGLs); e (3) aminoácidos (AAs). A dieta também pode incluir outros combustíveis, como o etanol.

Durante a fase digestória, os combustíveis absorvidos são repartidos e utilizados para diferentes fins. A insulina (discutida em detalhes mais adiante) essencialmente regula todos os aspectos do metabolismo durante a fase digestória. A glicose é o principal combustível utilizado para a produção de energia (i. e., produção de ATP) durante a fase digestória (Fig. 39.3A). A glicose é considerada um combustível universal na medida em que a maior parte das células pode realizar o seguinte:

1. importar glicose via transportadores bidirecionais facilitadores GLUT
2. “aprisionar” e “ativar” a glicose importada convertendo-a em glicose-6-fosfato (G6P) pela atividade de uma ou mais hexocinases. A G6P não é capaz de passar pelos transportadores GLUT (“aprisionamento”) e é agora um substrato para várias vias enzimáticas (“ativação”).
3. metabolizar a G6P em piruvato pela via glicolítica, que produz uma pequena quantidade de ATP sem requerer mitocôndrias ou O_2 . As células sem mitocôndria fermentam o piruvato em lactato e exportam o lactato como resíduo. A maioria das células importa o piruvato das mitocôndrias, converte-o em acetil CoA pela piruvato desidrogenase e, em seguida, condensa a acetil CoA com o oxaloacetato para formar o citrato. O citrato é ciclado pelo ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) de volta em oxaloacetato. Este metabolismo do piruvato pelo ciclo do TCA libera CO_2 como resíduo e produz trifosfato de guanosina (GTP), juntamente com hidreto dinucleotídico de adenina flavina ($FADH_2$) e hidreto dinucleotídico de adenina nicotina (NADH). O $FADH_2$ e o NADH são utilizados pelo sistema de transporte de elétrons e pela fosforilação oxidativa para, por fim, produzir quantidades relativamente grandes de ATP por meio de um processo que é absolutamente dependente do O_2 .

Fase Digestória



B. Fase de Jejum

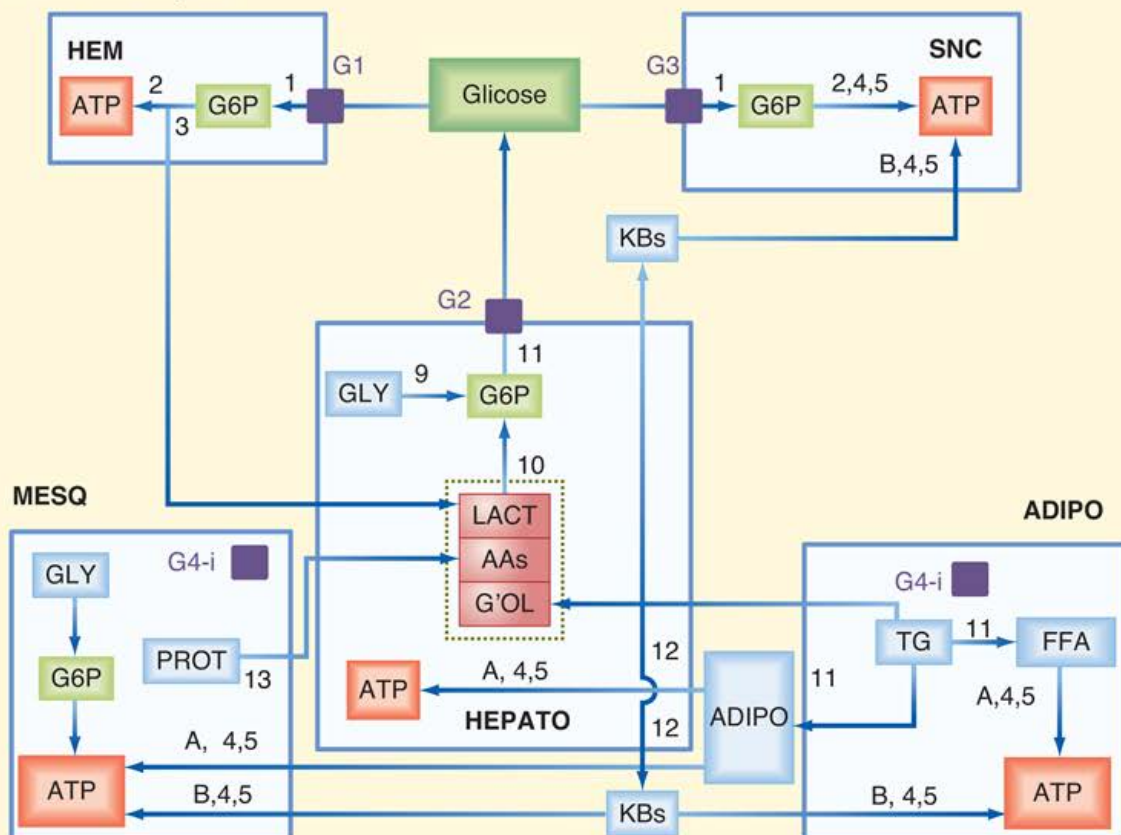


FIG. 39.3 A, Visão geral da utilização da glicose durante a fase digestória.

Transportadores GLUT: G1, GLUT1; G2, GLUT2; G3, GLUT3; G4-m, GLUT4 funcional localizada na membrana celular. Tipos de células: ADIPO, adipócito; SNC, neurônios do sistema nervoso central e células da glia; HEPATO, hepatócito; HMC, hemácias; MESQ, miócito esquelético. Metabólitos: G6P, glicose-6-fosfato; GLY, glicogênio; G'OL3P, glicerol-3-fosfato; TG, triglicerídeo. Reações/vias metabólicas: 1, hexoquinase/glicoquinase; 2, glicólise; 3, lactato desidrogenase; 4, ciclo do TCA ± piruvato desidrogenase; 5, fosforilação oxidativa; 6, síntese de glicogênio; 7, lipogênese de novo; 8, esterificação de AGLs em G'OL3P para formar TG. B, Visão

geral do metabolismo energético durante a fase de jejum. Transportadores GLUT: veja legenda para A mais: G4-I, GLUT4 inativa de localização intracelular. Tipos de células: veja legenda para A. Metabólitos: veja legenda para A mais: AAs, aminoácidos; AGL, ácido graxo livre; G'OL, glicerol; CCs, corpos cetônicos; LACT, lactato; PROT, proteína. Reações/vias metabólicas: veja legenda para A mais: 9, glicogenólise; 10, gliconeogênese; 11, G6Pase; 12, cetogênese; 13, proteólise; A, β -oxidação; B, cetólise.

As células com pouca ou nenhuma mitocôndria (p. ex., eritrócitos, células do cristalino) são absolutamente dependentes da glicose para a produção de energia. Além disso, em condições normais, o encéfalo só é capaz de usar glicose na medida em que essencialmente não tem qualquer capacidade de oxidar AGLs e capacidade limitada de usar o lactato, corpos cetônicos (CCs) e AAs como combustível. Assim, em todas as fases metabólicas, a manutenção da glicemia acima de um determinado limiar mínimo é absolutamente necessária para evitar sintomas relacionados com o sistema nervoso central (SNC), começando por aqueles causados por uma resposta autonômica ativada pela hipoglicemia (p. ex., náuseas, sudorese, arritmias cardíacas). Se os níveis séricos de glicose continuarem caindo, pode ocorrer a progressão para sintomas causados pela neuroglicopenia (p. ex., disfunção cognitiva, perda da coordenação motora e, por fim, coma e morte). Isto significa que durante as fases interdigestória e de jejum o metabolismo do corpo inteiro deve atender ao desafio de manter a glicemia acima de 60 mg/dL (Fig. 39.2, flecha verde).

Por outro lado, os níveis de glicose devem ser mantidos abaixo de um determinado limiar máximo (i. e., glicemia de jejum < 100 mg/dL) para evitar reações secundárias induzidas pela glicose (tanto enzimáticas quanto não enzimáticas), bem como desequilíbrios osmóticos que levam a várias formas de danos à função celular (Fig. 39.2, flecha vermelha).



Na clínica

Glicotoxicidade nos Microvasos

O endotélio da microvasculatura do rim e da retina, bem como o endotélio dos vasos nervosos do sistema nervoso autônomo, é particularmente sensível à hiperglicemia. A glicemia cronicamente elevada leva a níveis intracelulares patologicamente elevados de glicose nestas células endoteliais, resultando em alterações na estrutura de proteínas e lipídeos, estresse oxidativo e alteração nas vias de sinalização. Estes danos, chamados coletivamente de glicotoxicidade, provocam alterações patológicas nos componentes intracelulares e de membrana, bem como nas moléculas secretadas que sinalizam e/ou constituem a matriz extracelular. Na verdade, a glicotoxicidade é a causa de base da nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica que ocorrem no diabetes melito mal controlado. Portanto, o metabolismo de todo o corpo durante todas as fases metabólicas deve enfrentar o desafio de minimizar a magnitude e a duração do aumento sérico de glicose associado à ingestão de uma refeição e deve manter a glicemia abaixo de um limiar máximo seguro de 100 mg/dL durante todos os outros momentos. Níveis séricos de glicose em jejum entre 100 e 124 mg/dL são indicativos de tolerância à glicose prejudicada, e valores de 125 mg/dL ou mais são evidências de diabetes melito.

A glicose é consumida continuamente pelos eritrócitos e pelo encéfalo em todas as fases metabólicas. Em contrapartida, os hepatócitos, os miócitos esqueléticos e os adipócitos utilizam primariamente a glicose apenas durante a fase digestória. A insulina estimula a glicólise e a entrada de piruvato (produto final da glicólise) no ciclo do TCA e a fosforilação oxidativa para a produção de ATP nos hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos (Tabela 39.1).

Os hepatócitos expressam a isoforma GLUT2 do transportador de glicose, que não é regulado pela insulina para a sua inserção na membrana celular. Em contraste, os miócitos esqueléticos e os adipócitos expressam a isoforma GLUT4. A GLUT4 recentemente sintetizada existe em um estado intracelular inativo nas vesículas de armazenamento de GLUT4 (G4-i na Fig. 39.3B). A insulina induz a translocação de GLUT4 para a membrana celular, onde pode atuar como um transportador de glicose (G4-m na Fig. 39.3A).

Depois da sua fosforilação em G6P pela glicoquinase, os hepatócitos convertem parte da glicose importada à forma de armazenamento, glicogênio, durante a fase digestória (Fig. 39.3A). Do mesmo modo, o músculo esquelético converte parte da G6P da glicose importada em glicogênio. Os hepatócitos são capazes de armazenar apenas uma quantidade limitada de glicose na forma de glicogênio. Eles também convertem o excesso de glicose em AGL por meio do processo de lipogênese de novo (LDN). Estes AGLs normalmente são esterificados em glicerol-3-fosfato (G3P) para formar triglicerídeos (TG), que se acumulam como TG intra-hepático durante a fase digestória (Fig. 39.3A). Conforme discutido mais adiante em relação à sinalização da insulina, um acúmulo excessivo de TG intra-hepático (i. e., fígado gorduroso, esteatose hepática) pode resultar em resistência à insulina.

Durante a fase digestória, os AAs são usados em várias vias anabólicas para regenerar moléculas degradadas, incluindo outros AAs, proteínas, nucleotídeos e ácidos nucleicos, glutatona e lipídeos complexos.

Os AGLs constituem o tipo de combustível mais eficiente em termos de moléculas de ATP produzidas pelo carbono do combustível. No entanto, a utilização de AGLs compete eficazmente com a utilização de glicose nas mitocôndrias. Altos níveis de AGL durante a fase digestória promoveriam um aumento na glicose de maior magnitude e duração, contribuindo, assim, para a hiperglicemia. Assim, a maior parte dos AGLs de uma refeição média é impedida de entrar na circulação pela sua reesterificação em TG e acondicionamento em quilomícrons no interior do enterócito intestinal. Os quilomícrons são

secretados, entram nos vasos linfáticos e, por fim, entram no sangue. Uma vez na circulação geral, os quilomícrons transportam os AGLs (como TG) até o tecido adiposo, onde são liberados do TG associado ao quilomícron por meio de lipólise, importados pelos adipócitos e reesterificados como TG intracelular para armazenamento (discutido em detalhes mais adiante).

Fase de Jejum

Durante a fase digestória, os hepatócitos, os miócitos esqueléticos e os adipócitos atuam de maneira amplamente independente entre si. Em contrapartida, para manter níveis séricos adequados de glicose, as ações destes três tipos de células tornam-se altamente integradas durante a fase de jejum fornecendo substratos de energia alternativa para cada tipo de célula ([Fig. 39.3B](#) e [Tabela 39.1](#)).

Como mencionado anteriormente, as células sem mitocôndrias (p. ex., eritrócitos) e as células do SNC precisam de glicose para a produção de ATP durante todas as fases metabólicas. Portanto, o corpo deve manter a glicemia acima de 60 mg/dL mesmo dias ou semanas após a última ingestão alimentar (uma exceção a esta regra é que o encéfalo pode usar CCs [discutido mais tarde] durante uma fase de jejum prolongado). Dois processos gerais contribuem para a manutenção da glicemia durante a fase de jejum: produção de glicose hepática e preservação da glicose. A produção de glicose hepática é, por sua vez, baseada em duas vias metabólicas. A primeira é o processo catabólico rápido de glicogenólise (via 9 na [Fig. 39.3B](#)). Os hepatócitos expressam a enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase) (via 11 na [Fig. 39.3B](#)), possibilitando-lhes converter G6P de volta em glicose, que pode então sair da célula por meio de um transportador bidirecional de GLUT. A liberação da glicose derivada da glicogenólise dura relativamente pouco porque o suprimento de glicogênio no fígado se esgota em cerca de 8 horas. A segunda contribuição metabólica à produção de glicose hepática durante a fase de jejum é a via gradual da gliconeogênese (via 10 na [Fig. 39.3B](#)). O início da gliconeogênese durante o jejum é mais lento do que o da glicogenólise, mas a gliconeogênese persiste essencialmente sem interrupção durante a fase de jejum ([Fig. 39.4](#)). A gliconeogênese requer precursores, especialmente o lactato, os AAs “gliconeogênicos” e o glicerol. Como esses precursores são fornecidos durante a fase de jejum? O lactato é produzido continuamente pelos eritrócitos. O lactato também é produzido pelas fibras musculares esqueléticas glicolíticas durante o exercício (o exercício tende a ocorrer mais frequentemente durante as fases interdigestória e de jejum em oposição à fase de “estômago cheio”), embora grande parte desse lactato seja utilizada pelo músculo esquelético aeróbio e pelo músculo cardíaco durante o exercício. Contudo, o anabolismo geral da fase digestória muda para um catabolismo geral durante a fase de jejum ([Fig. 39.3B](#)). Os TG do interior dos adipócitos sofrem lipólise em AGL e glicerol, e há uma proteólise líquida geral com a liberação de AAs durante o estado de jejum. O glicerol e os AAs gliconeogênicos são liberados das células e circulam até o fígado, onde subsequentemente são utilizados para a gliconeogênese. Assim, a gliconeogênese requer uma integração das vias catabólicas nos adipócitos e miócitos esqueléticos com a gliconeogênese anabólica nos hepatócitos. Eventualmente, a gliconeogênese suplanta a glicogenólise e pode continuar enquanto os precursores fluem para o fígado.

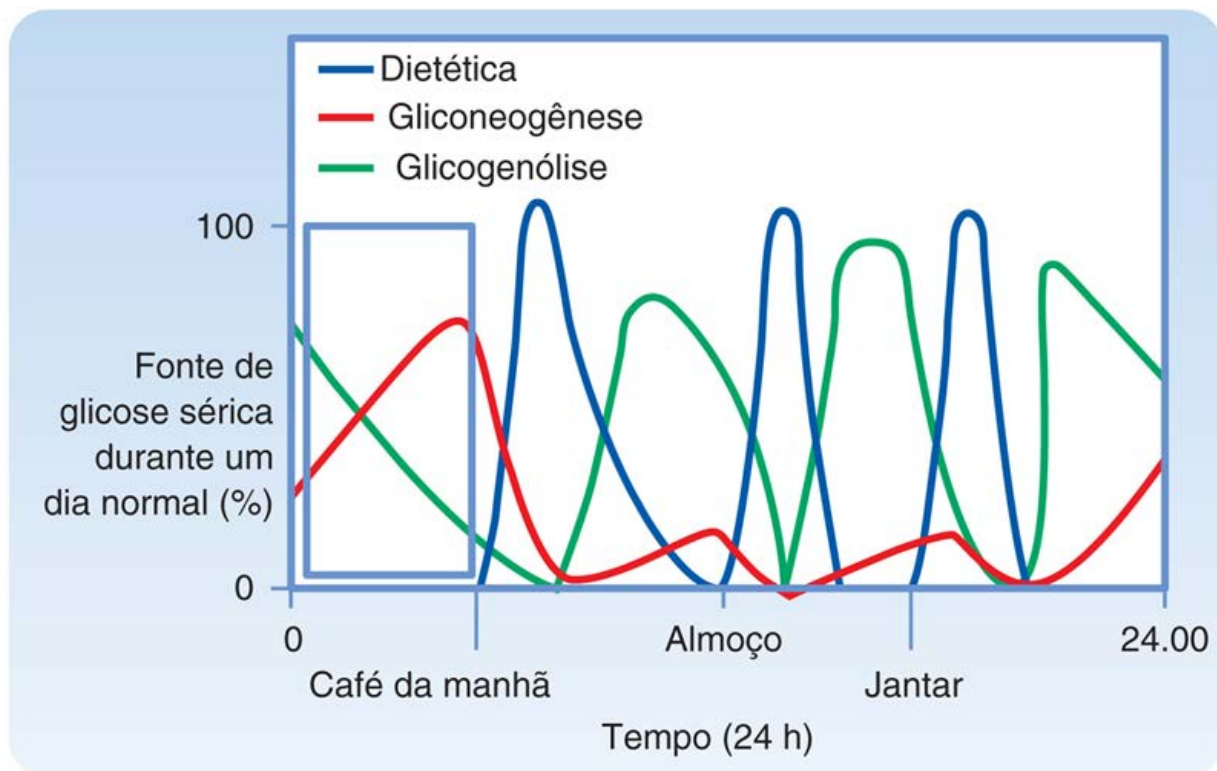


FIG. 39.4 Contribuições relativas das três fontes de glicose sérica em relação às refeições e hora do dia. O quadro traçado sobre o gráfico destaca a substituição da glicogenólise pela gliconeogênese durante a fase de jejum (i. e., sono). (Adaptado de Baynes JW, Dominiczak JH [eds]. *Medical Biochemistry*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2009.)

A preservação da glicose constitui o outro processo geral que contribui para a manutenção de níveis adequados de glicose circulante durante a fase de jejum. Preservar glicose significa deixar de utilizar a glicose como combustível e passar a usar um combustível não gliconeogênico na maioria dos tipos de células, mas especialmente no músculo esquelético, que é o maior consumidor isolado de glicose. Em primeiro lugar, a captação de glicose pelo músculo esquelético e pelos adipócitos é grandemente reduzida porque a isoforma GLUT4 do transportador existe em um estado intracelular inativo (G4-i na Fig. 39.3B) durante a fase de jejum. Assim, é necessário administrar combustíveis alternativos ao músculo esquelético e aos adipócitos.

Os combustíveis não gliconeogênicos (i. e., que não podem ser utilizados para a gliconeogênese pelo fígado) são os AGLs e os CCs. Os AGLs são liberados principalmente pelos adipócitos (Fig. 39.3B), mas também são liberados depois do acondicionamento dos TG intra-hepáticos em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) pelos hepatócitos (discutido mais adiante). Os CC são produzidos pelos hepatócitos a partir da acetil CoA, que por sua vez se origina dos AGLs e dos AAs cetogênicos, os quais se tornam abundantes durante a fase de jejum. Assim, a preservação de glicose depende do metabolismo catabólico dos adipócitos, o que resulta na lipólise dos TG armazenados e na liberação de AGL. Os AGLs são importados pelos hepatócitos, que os utilizam para produzir acetil CoA. A degradação de proteínas no músculo esquelético e em outros tecidos também torna certos AAs disponíveis para a cetogênese. Níveis elevados de acetil CoA intramitocondrial no hepatócito não só fornecem um amplo suprimento de carbono para a síntese de ATP como também servem para: (1) inibir a conversão de piruvato em acetil CoA, (2) promover a conversão do piruvato em oxaloacetato para a gliconeogênese, e (3) promover a síntese de CCs (Fig. 39.3B). Após vários dias de jejum, o SNC pode começar a usar os CCs para produzir energia, poupando ainda mais a glicose para os eritrócitos. Muitos outros tipos de células com mitocôndrias usam CCs juntamente com AGLs para a produção de ATP, especialmente o músculo esquelético.

Os hormônios que controlam a glicogenólise, a gliconeogênese, a lipogênese e a cetogênese hepática, bem como a produção de VLDL pelo fígado durante a fase de jejum, são o glucagon e as catecolaminas. Na presença de baixos níveis de glicose, os níveis de insulina caem, o que remove a inibição pela insulina da secreção de outro hormônio pancreático, o glucagon. Assim, a diminuição dos níveis séricos de glicose provoca um aumento na relação entre os níveis circulantes de glucagon e insulina. Os hepatócitos são o principal órgão-alvo do glucagon, que controla diretamente a glicogenólise, a gliconeogênese, a oxidação de AGL e a cetogênese pelos hepatócitos (Fig. 39.5B). Os hepatócitos também expressam os receptores β_2 e α_1 -adrenérgicos, de modo que a norepinefrina da inervação simpática e a epinefrina da medula adrenal (Cap. 43) podem reforçar as ações do glucagon. Os adipócitos também expressam o receptor para o glucagon, bem como os receptores β_2 e β_3 -adrenérgicos que respondem às catecolaminas em reação à hipoglicemia, esforço ou determinados estresses. O músculo esquelético não é alvo do glucagon, mas responde à estimulação das catecolaminas via receptores β_2 -adrenérgicos. O músculo esquelético é muito responsivo ao Ca^{++} intracelular, que aumenta durante o esforço físico/movimento, e ao aumento na proporção de monofosfato de adenosina intracelular (AMP): ATP, que ativa a AMP quinase.

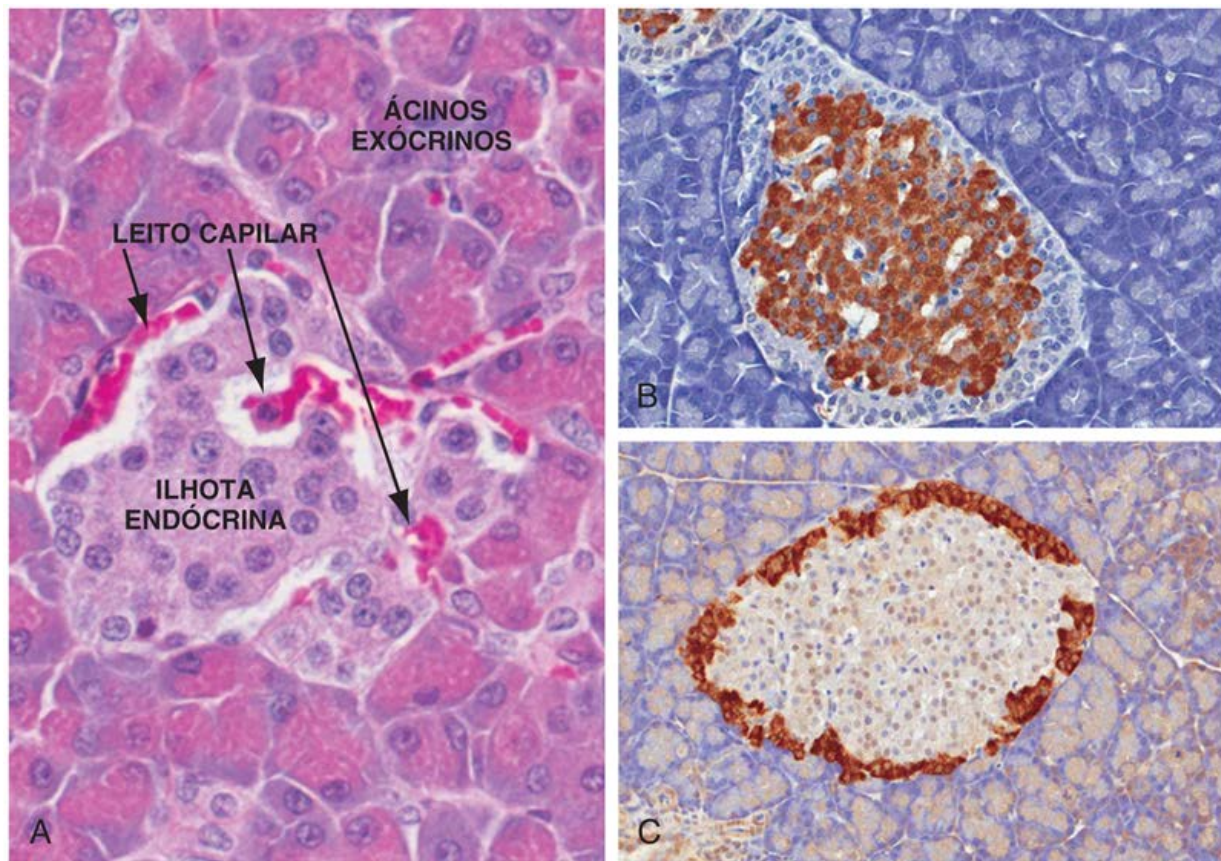


FIG. 39.5 Ilhotas pancreáticas (pâncreas endócrino) do rato. A, Histologia do pâncreas mostrando ácinos exócrinos onde as enzimas digestórias são produzidas para serem entregues ao duodeno via ducto pancreático e uma ilhota endócrina onde a insulina e o glucagon são produzidos e entregues à circulação depois da captação por um leito capilar rico. B, Coloração da ilhota endócrina para insulina no interior das células beta; este é o tipo de célula mais numeroso e elas estão localizadas principalmente no centro da ilhota. C, Coloração da ilhota endócrina para glucagon com células alfa; estas são bem menos numerosas do que as células beta e estão localizadas principalmente ao longo da periferia da ilhota.

Por fim, é importante entender que as vias suprarreguladas durante a fase de jejum são opostas pelas vias dependentes de insulina, que estão mais ativas durante a fase digestória (discutido posteriormente). Assim, a atenuação da sinalização da insulina também contribui para a capacidade dos hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos de apresentar uma resposta integrada aos desafios metabólicos da fase de jejum.

Hormônios Pancreáticos Envolvidos na Homeostase Metabólica durante as Diferentes Fases Metabólicas

As ilhotas pancreáticas constituem o pâncreas endócrino (Fig. 39.6). Aproximadamente 1 milhão de ilhotas, que compõem cerca de 1% a 2% da massa pancreática, estão espalhadas ao longo do pâncreas exócrino (Cap. 27). As ilhotas são compostas por vários tipos de células, cada uma produzindo um hormônio diferente. As células beta compõem cerca de três quartos das células das ilhotas e produzem o hormônio insulina (Fig. 39.5B). As células alfa constituem cerca de 10% das células das ilhotas e secretam glucagon (Fig. 39.5C). Há outros tipos de células endócrinas nas ilhotas, mas seus respectivos produtos hormonais são de importância relativa ou pouco clara e, portanto, não serão discutidos mais adiante.

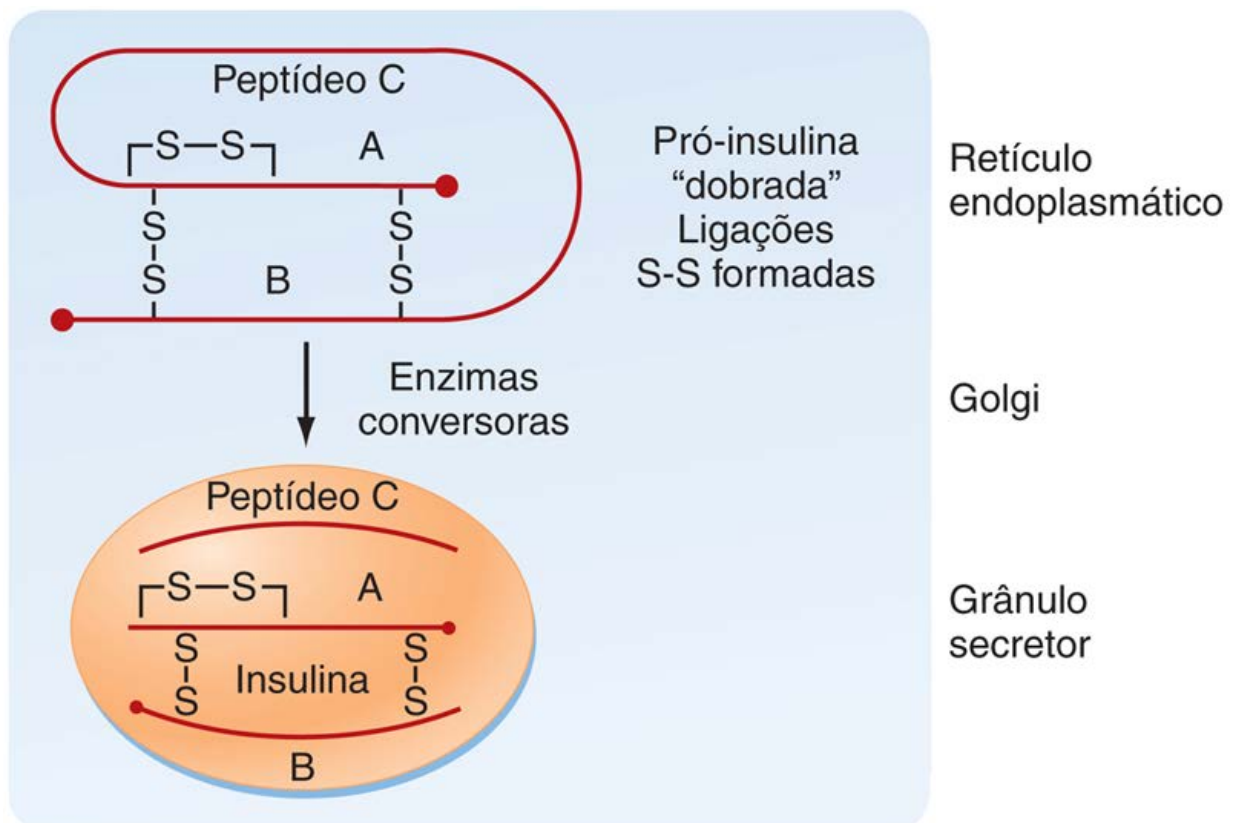


FIG. 39.6 A pró-insulina é processada pelas pró-hormônio convertases em uma molécula de insulina madura com duas cadeias peptídicas ligadas por ligações H e um peptídeo C. Ambos são secretados em proporções equimolares. (De White BA, Porterfield SP [eds]. Endocrine and Reproductive Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2013.)

O fluxo sanguíneo para as ilhotas é um tanto autônomo do fluxo sanguíneo para o tecido pancreático exócrino circundante. O fluxo sanguíneo ao longo das ilhotas passa das células beta, que predominam no centro da ilhota, às células alfa e delta, que predominam em sua periferia (Fig. 38.5B-C). Consequentemente, as primeiras células afetadas pela insulina circulante são as células alfa, nas quais a insulina inibe a secreção de glucagon.

Insulina

A insulina é o principal hormônio anabólico que domina a regulação do metabolismo durante a fase digestória. A insulina é um hormônio proteico que pertence à família de genes que inclui os fatores de crescimento semelhantes à insulina dos tipos I e II (IGF-I, IGF-II) e a relaxina. O gene da insulina codifica a pré-pró-insulina. A insulina é sintetizada como pré-pró-insulina, que é convertida em pró-insulina à medida que o hormônio entra no retículo endoplasmático. A pró-insulina é acondicionada no aparelho de Golgi em grânulos secretores ligados à membrana. A pró-insulina contém a sequência AA da insulina mais o peptídeo C (ligação). As proteases que clivam a pró-insulina (pró-proteína convertases) são acondicionadas com pró-insulina no interior das vesículas secretoras. O processamento proteolítico separa o peptídeo C e produz o hormônio maduro. Este consiste em duas cadeias, uma cadeia α e uma cadeia β , ligadas por duas pontes dissulfureto (Fig. 39.7). Uma terceira ponte dissulfureto está contida na cadeia α . A insulina é armazenada nos grânulos secretórios em cristais ligados ao zinco. Uma vez estimulado, o conteúdo do grânulo é liberado para o exterior da célula por exocitose. Liberam-se quantidades equimolares de insulina madura e peptídeo C, juntamente com pequenas quantidades de pró-insulina. O peptídeo C não tem atividade biológica conhecida, mas é útil na avaliação da produção endógena de insulina. O peptídeo C é mais estável no sangue do que a insulina (facilitando a sua dosagem) e ajuda a distinguir a insulina de produção endógena da insulina injetada na medida em que esta última foi purificada a partir do peptídeo C.

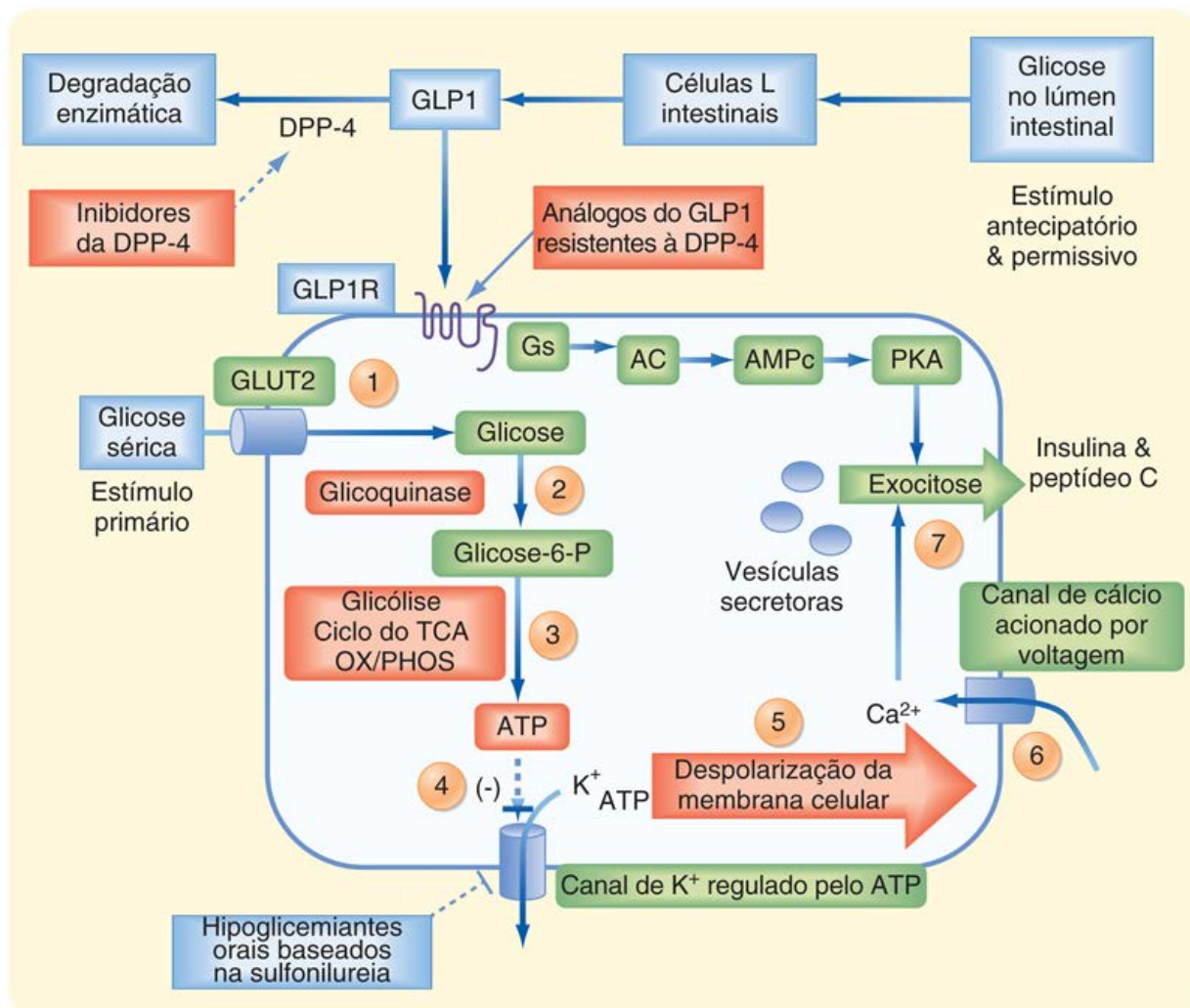


FIG. 39.7 A glicose é o estímulo primário da secreção de insulina e é reforçada por fármacos sulfonilureias, bem como por análogos do GLP-1/inibidores da DPP-4. Veja texto para obter uma explicação dos passos enumerados na secreção de insulina estimulada pela glicose (SIEG).

A insulina tem uma meia-vida curta de cerca de 5 minutos e é rapidamente eliminada da circulação. É degradada pela enzima degradante da insulina (IDE, também chamada insulinase) no fígado, no rim e em outros tecidos. Como a insulina é secretada na veia porta hepática, é exposta à IDE do fígado antes de entrar na circulação periférica. Cerca de metade da insulina é degradada antes de sair do fígado. Assim, os tecidos periféricos são expostos a concentrações de insulina sérica significativamente menores do que o fígado. Atualmente, estão disponíveis a insulina humana recombinante e análogos da insulina com diferentes características de velocidade de início e duração de ação e atividade de pico. Os níveis séricos de insulina normalmente começam a aumentar dentro de 10 minutos da ingestão de alimentos e alcançam um pico em 30 a 45 minutos. O nível sérico mais elevado de insulina reduz rapidamente a glicemia para valores basais.

A glicose é o principal estímulo para a secreção de insulina (os “passos” da secreção de insulina estimulada pela glicose descritos na discussão que se segue são mostrados na [Fig. 39.8¹](#)). A entrada de glicose nas células beta é facilitada pelo transportador GLUT2 (passo 1). Uma vez que a glicose entra na célula beta, é fosforilada em G6P pela hexoquinase de baixa afinidade glicoquinase (passo 2). A glicoquinase é chamada de “sensor de glicose” da célula beta porque a taxa de entrada de glicose está correlacionada com a taxa de fosforilação da glicose, que por sua vez está diretamente relacionada com a secreção de insulina. O metabolismo da G6P pela glicólise, ciclo do TCA e fosforilação oxidativa pelas células beta aumenta a proporção intracelular ATP:ADP (passo 3) e fecha um canal de K⁺ sensível ao ATP (passo 4). Isto resulta na despolarização da membrana da célula beta (passo 5), que abre canais de Ca⁺⁺ acionados por voltagem (passo 6). O aumento da [Ca⁺⁺] intracelular ativa a exocitose mediada por microtúbulos de grânulos secretores contendo insulina/pró-insulina (passo 7).

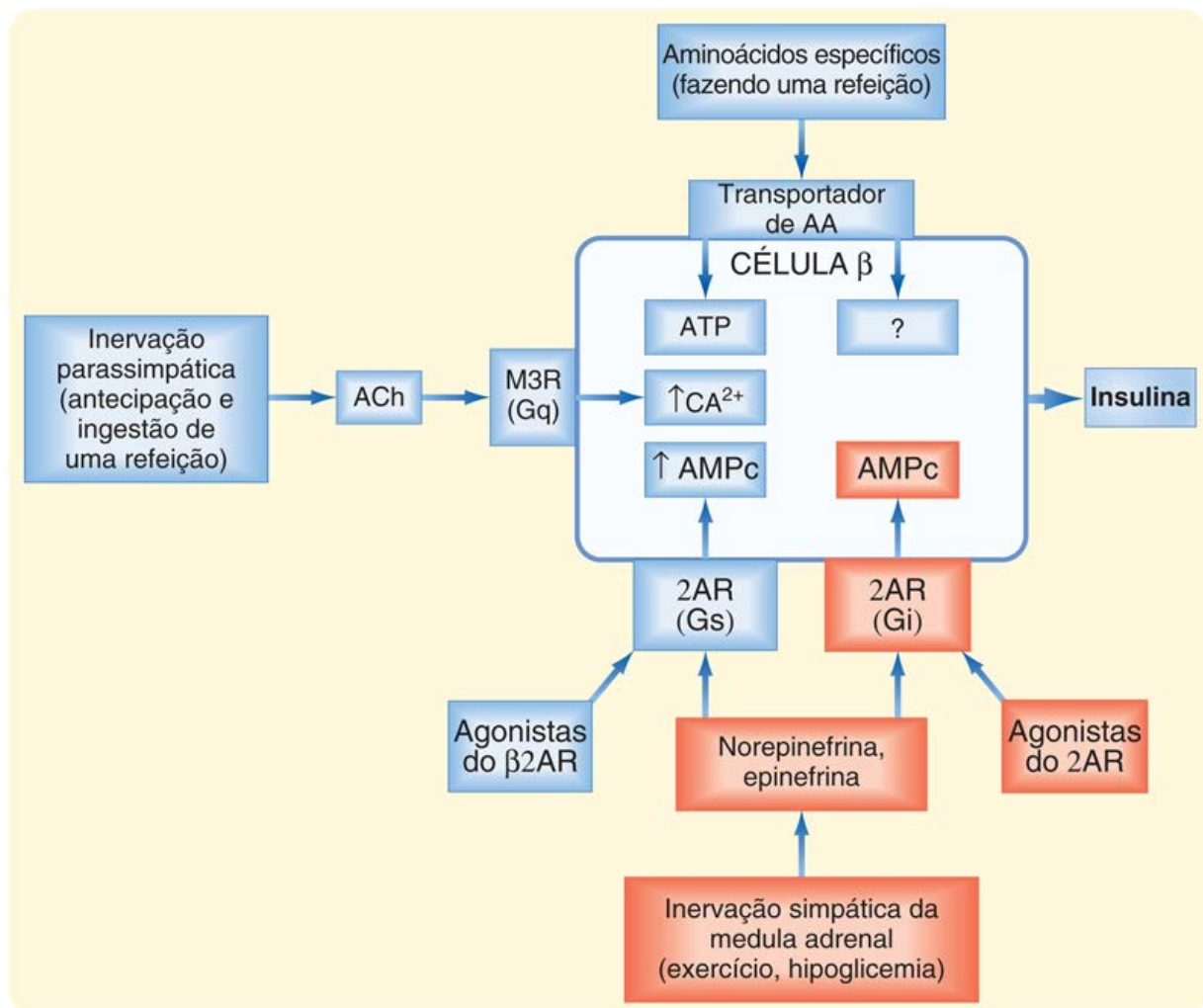


FIG. 39.8 Reguladores secundários da secreção de insulina. Veja texto para obter uma explicação das abreviaturas.

A glicose ingerida tem um maior efeito sobre a secreção de insulina do que a glicose injetada. Este fenômeno, chamado de efeito incretina, é decorrente da estimulação pela glicose se somar à dos hormônios incretinas do trato gastrointestinal. Um hormônio incretina clinicamente relevante é o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que é liberado pelas células L do íleo em resposta à glicose no lúmen ileal (Fig. 39.9). Como um hormônio, o GLP-1 entra na circulação e, por fim, se liga ao receptor GLP1 acoplado ao Gs (GLP1R) nas células beta. Esta via de sinalização GLP1R/Gs/adenilil ciclase/proteína quinase A (PKA) amplifica os efeitos intracelulares do Ca^{2+} na secreção de insulina. O GLP-1 é rapidamente degradado na circulação pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

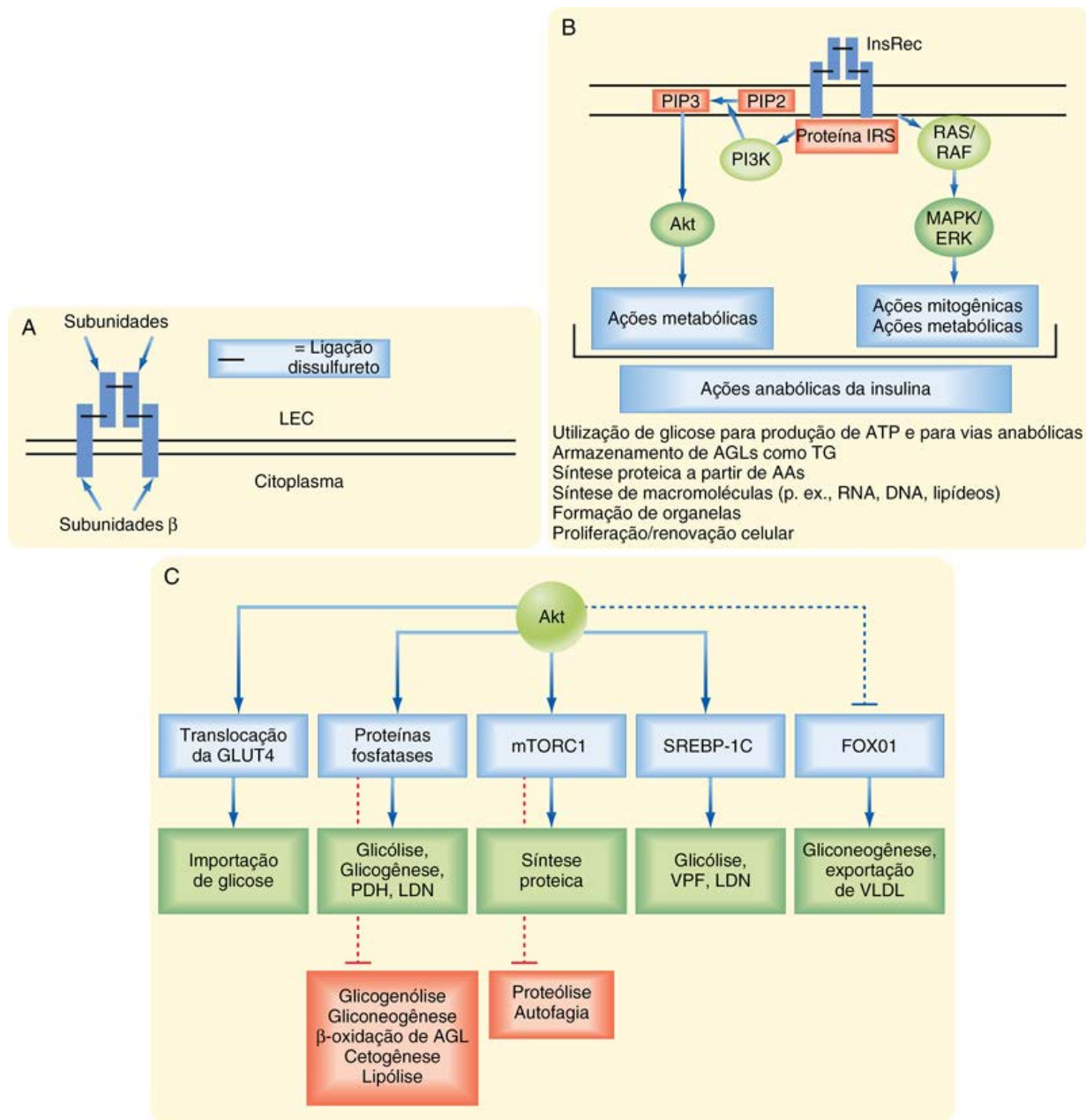


FIG. 39.9 A, Estrutura do receptor de insulina dimerizado na membrana celular. B, Diagrama simplificado das vias da Akt quinase e MAPK a jusante do InsR. C, Ações resumidas da Akt quinase ativada pela insulina/InsR.

Vários AAs e a inervação colinérgica vagal (parassimpática) via receptor muscarínico 3 (MR3) também estimulam a insulina pelo aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular (Fig. 39.10). A secreção de insulina é principalmente atenuada pela regulação autonômica simpática via receptores α_2 -adrenérgicos. A ligação da norepinefrina ou epinefrina aos receptores α_2 -adrenérgicos diminui o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), possivelmente fechando os canais de Ca^{++} (Fig. 39.6). A inibição adrenérgica da insulina serve para proteger contra a hipoglicemia, especialmente durante o exercício. As células beta também expressam receptores β_2 -adrenérgicos acoplados ao Gs, que normalmente desempenham um papel menor na promoção da secreção de insulina. Contudo, observe que os agonistas dos receptores β -adrenérgicos se opõem às ações da insulina no metabolismo geral e podem antagonizar as ações da insulina administrada nos diabéticos. Inversamente, os β -bloqueadores (i. e., os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos) podem aumentar a gravidade dos episódios hipoglicêmicos em pacientes que estão recebendo insulina exógena.

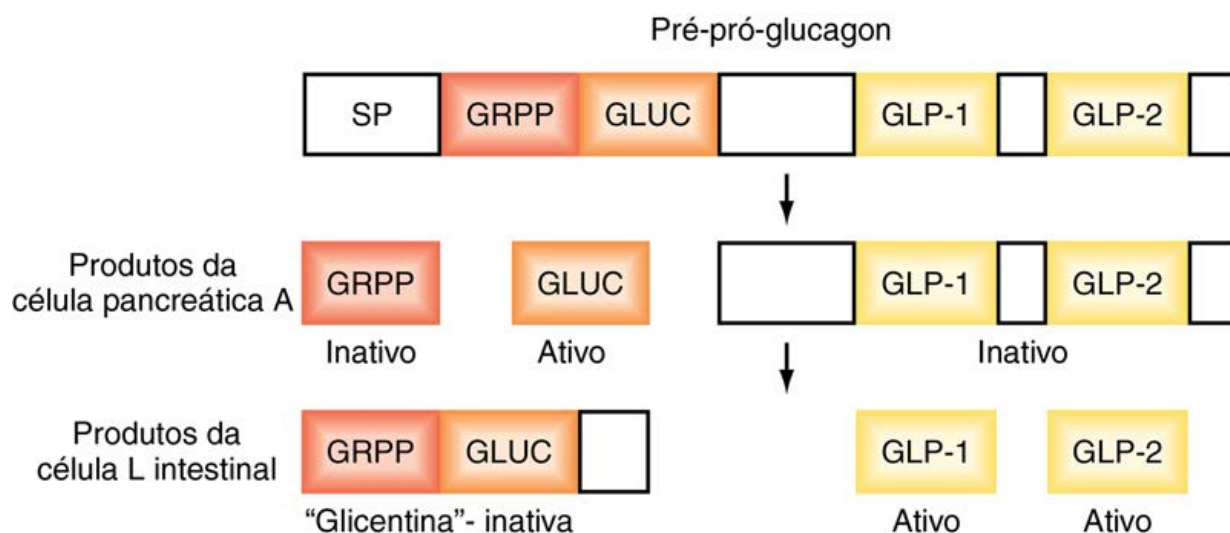


FIG. 39.10 Padrões divergentes de clivagem proteolítica da molécula de pró-glucagon. GLUC, glucagon; GLP, peptídeo semelhante ao glucagon; GRPP, polipeptídeo relacionado com o glucagon.



Na clínica

Medicamentos Hipoglicemiantes Orais e Injetáveis

O canal de K^+ sensível ao ATP é um complexo de proteína octamérica que contém quatro subunidades de ligação ao ATP chamadas subunidades SUR. Estas subunidades são ligadas por fármacos sulfonilureias, que também fecham o canal de K^+ e são amplamente utilizados como hipoglicemiantes orais para tratar a hiperglicemia em pacientes com deficiência parcial na função das células beta. Em decorrência da liberação inadequadamente elevada de insulina, a hipoglicemia é um significativo efeito secundário dos fármacos sulfonilureias se utilizados em excesso ou incorretamente em combinação com outros fármacos.

Tanto os análogos do GLP-1 resistentes à DPP-4 quanto os inibidores da DPP-4 estão atualmente aprovados para o tratamento de pacientes com DM do tipo 2 com alguma função das células beta. É importante notar que estes fármacos são tolerantes em relação às ações da glicose na célula beta e, portanto, aumentam apenas fracamente a secreção de insulina na ausência de glicose. Assim, os análogos do GLP-1 induzem a hipoglicemia em uma frequência muito menor do que os fármacos contendo sulfonilureia.

Receptor de Insulina

O receptor de insulina (InsR) é um membro da família de genes receptor tirosina quinase (RTK) (Cap. 3). A maioria das ações da insulina no metabolismo envolve a ativação da proteína quinase Akt, que por sua vez tem ações pleiotrópicas sobre o metabolismo celular.



Na clínica

MODY e Fatores de Transcrição de Células Beta

A expressão do gene da insulina e a biogênese das células das ilhotas dependem de vários fatores de transcrição específicos para o pâncreas, fígado e rim. Estes fatores de transcrição incluem o fator nuclear de hepatócito 4 α (HNF-4 α), HNF-1 α , fator promotor da insulina 1 (IPF-1), HNF-1 β e transativador 1 E-box de diferenciação neurogênica de célula beta 2 (NeuroD1/ β_2). Uma mutação nula heterozigótica em um desses fatores resulta na produção progressivamente inadequada de insulina e diabetes da maturidade com início jovem (MODY) antes dos 25 anos. O MODY é caracterizado por hiperglicemia não cetótica, muitas vezes assintomática, que começa na infância ou adolescência. Além dos cinco fatores de transcrição, as mutações na glicoquinase também dão origem ao MODY.

O InsR é expresso na membrana celular como um homodímero, com cada monômero contendo um domínio tirosina quinase no lado citosólico (Fig. 39.10A). A ligação da insulina ao receptor induz a fosforilação cruzada das subunidades. Estes resíduos de fosfotirosina são então ligados pelas proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS) (i. e., as proteínas IRS são "recrutadas" para o InsR). As próprias proteínas IRS são fosforiladas pelo InsR em tirosinas específicas,

que então recruta a fosfoinositol-3-quinase (PI3K) para a proteína IRS ligada ao InsR (Fig. 39.10B). A PI3K converte o fosfoinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) em fosfoinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3). O PIP3 é um lipídeo informacional que recruta proteínas para a membrana. Nesta via, o PIP3 recruta a proteína quinase Akt para a membrana celular, onde se torna ativada. Esta via pleiotrópica de sinalização da proteína quinase Akt orquestra as diversas ações metabólicas da insulina nos hepatócitos, no músculo esquelético e nos adipócitos, incluindo (Fig. 39.10C):

1. translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular, possibilitando, assim, a entrada da glicose nos miócitos esqueléticos e adipócitos;
2. ativação das proteínas fosfatases, que por sua vez regulam a atividade de várias enzimas metabólicas em todas as células-alvo da insulina;
3. ativação do complexo proteico alvo mecanicista do complexo rapamicina de mamífero 1 (mTORC1), que promove a síntese proteica e pode inibir a degradação proteica mediada por proteossomas nas células-alvo da insulina;
4. ativação do fator de transcrição proteína 1 ligadora do elemento de resposta ao esterol (SREBP1).
5. A SREBP1 é especialmente importante para os efeitos da insulina no fígado, onde ela orquestra a glicólise e a lipogênese de novo (LDN) para a produção de fosfolipídeos, AG e TG pela glicose e frutose ingeridas. A sinalização do InsR/Akt estimula a SREBP1 diretamente, bem como indiretamente, pela ativação do mTORC1, que também ativa a SREBP1. A SREBP1 também induz a enzima que catalisa a primeira reação no braço oxidativo da via da pentose fosfato (VPF). Esta reação produz a coenzima NADPH, que é necessária para a LDN.
6. inativação do fator de transcrição FOXO1. A fosforilação mediada pelo Akt do FOXO1 promove a exclusão nuclear do FOXO1. Na ausência de sinalização da insulina/Akt, o FOXO1 induz a expressão de genes que codificam enzimas gliconeogênicas e proteínas envolvidas na montagem e exportação do VLDL hepático.

Todas essas ações da Akt serão discutidas em detalhes mais adiante. O InsR também promove a proliferação/renovação de algumas células-alvo pela via Ras/Raf/proteína quinase ativada pelo mitogênio (MAPK) (Fig. 39.10B). A via MAPK também participa em parte na regulação metabólica.

Glucagon

O glucagon é o principal hormônio contrarregulatório a aumentar os níveis séricos de glicose, principalmente por seus efeitos sobre a produção de glicose no fígado. O glucagon também aumenta a oxidação de ácidos graxos intramitocondriais e a cetogênese nos hepatócitos.

O glucagon é um membro família de genes secretina. O precursor pré-pró-glucagon abriga as sequências AA para o glucagon, GLP-1 e GLP-2 (Fig. 39.11). O pré-pró-glucagon é clivado proteoliticamente na célula alfa de uma forma específica à célula para produzir o peptídeo glucagon. O glucagon circula em uma forma não ligada e tem a meia-vida curta de cerca de 6 minutos. O local predominante de degradação do glucagon é o fígado, que degrada até 80% do glucagon circulante em uma só passagem. Como o glucagon entra na veia porta hepática e é levado ao fígado antes de alcançar a circulação sistêmica, uma grande porção do hormônio nunca chega à circulação sistêmica. O fígado é o principal órgão-alvo do glucagon, havendo efeitos menores nos adipócitos. O músculo esquelético não expressa o receptor para o glucagon.

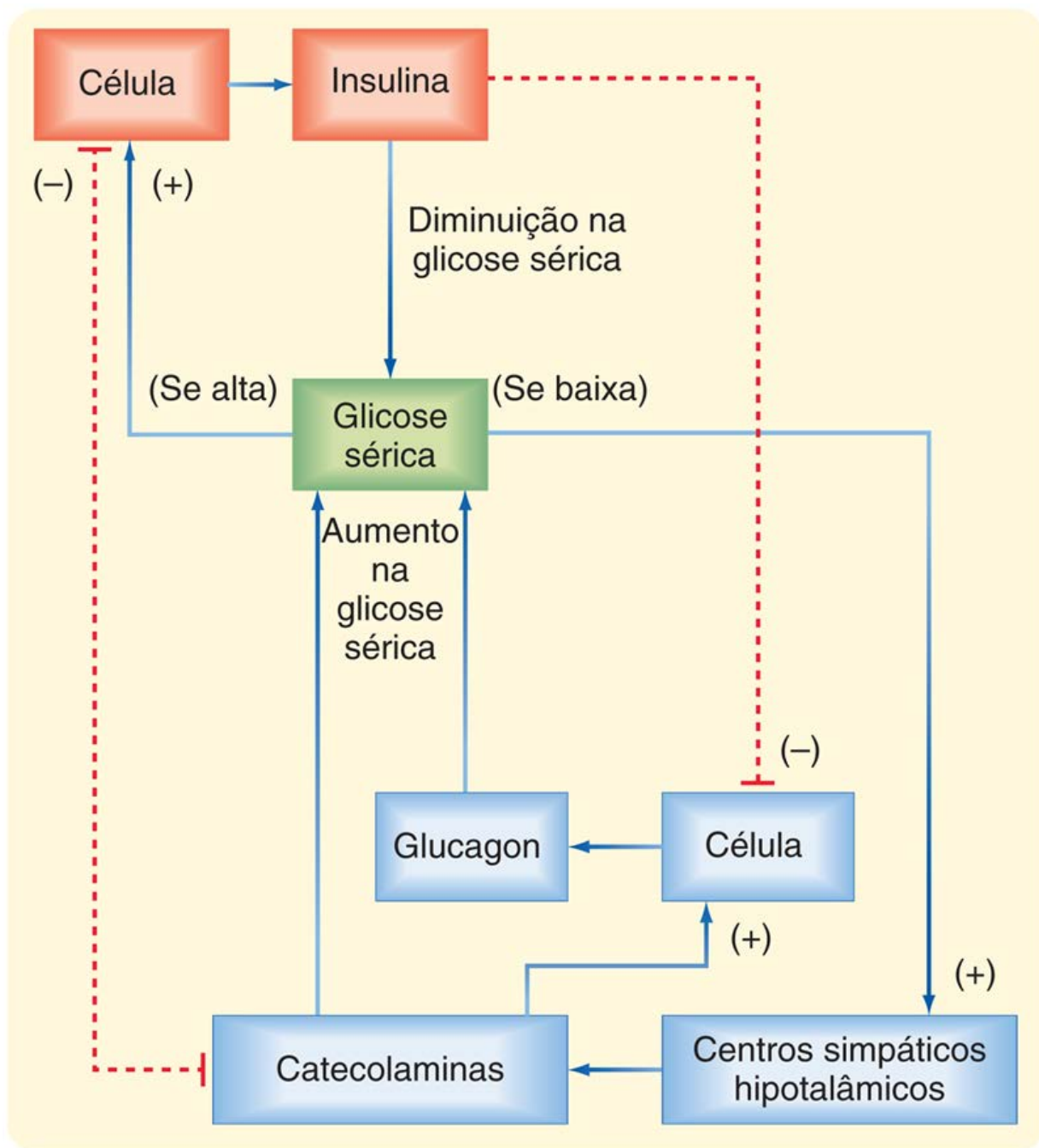


FIG. 39.11 Regulação integrada dos níveis séricos de glicose pela insulina e pelos fatores contrarreguladores glucagon e catecolaminas (norepinefrina, epinefrina).

O receptor para o glucagon é um receptor acoplado à proteína G ligado (Gs) que aumenta a atividade da adenilil ciclase e, deste modo, os níveis de AMPc. O glucagon exerce muitas ações rápidas pela sinalização da PKA. Ele também exerce alguns efeitos de transcrição pela fosforilação e ativação de fatores de transcrição como a proteína CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc).

A proporção insulina-glucagon determina o efeito final das vias metabólicas sobre a glicemia. Um estímulo importante para a secreção de glucagon é um declínio na glicemia. A insulina inibe a secreção de glucagon, de modo que os baixos níveis séricos de glicose têm um efeito indireto sobre a secreção de glucagon pela remoção da inibição pela insulina (Fig. 39.12). Algumas evidências recentes também indicam que os baixos níveis de glicose têm um efeito direto sobre as células alfa a fim de aumentar a secreção de glucagon.

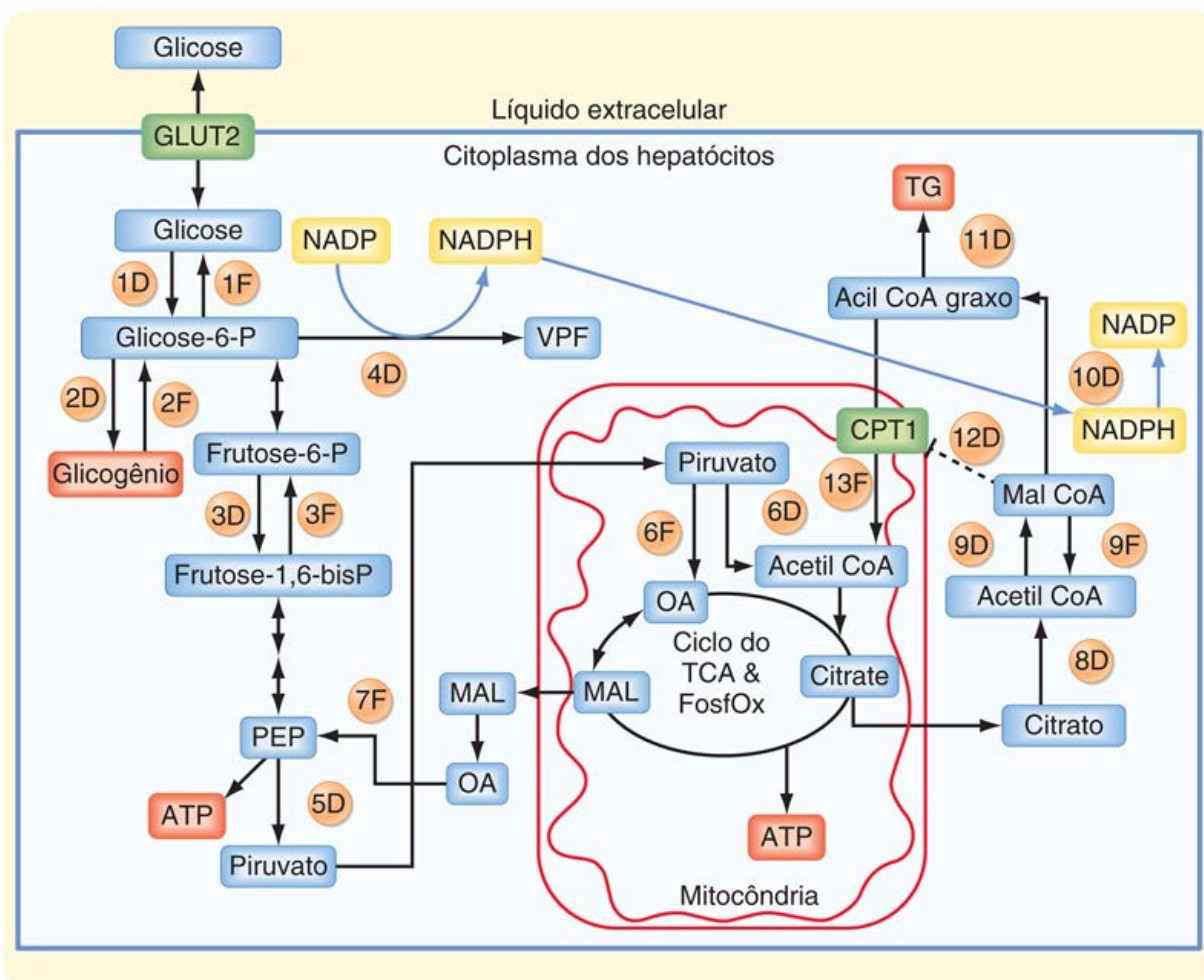


FIG. 39.12 Vias metabólicas nos hepatócitos durante as fases digestória (números “D”) e de jejum (números “F”). Reações/vias: 1D, glicocinase; 1F, G6Pase; 2D, síntese de glicogênio; 2F, glicogenólise; 3D, fosfofrutoquinase 1; 3F, frutose-1,6-bisfosfatase; 4D, glicose-6-fosfato desidrogenase; 5D, piruvato quinase; 6D, piruvato desidrogenase; 6F, piruvato carboxilase; 7F, fosfoenolpiruvato carboxicinas; 8D, ATP-citrato liase; 9D, acetil-CoA carboxilase; 9F, malonil-CoA descarboxilase; 10D, ácidos graxos sintase; 11D, fosfato de glicerol/acil CoA graxo-transferase e outras enzimas envolvidas na esterificação e formação de TG; 12D, inibição pelo malonil CoA (Mal CoA) do transportador de acil CoA graxo, transportador de carnitina/palmitoil 1 (CPT1) na membrana mitocondrial externa; 13F, movimento de acil CoA graxo na mitocôndria pelo CPT1 e beta-oxidação em acetil CoA.

As catecolaminas circulantes, que inibem a secreção de insulina via receptores α_2 -adrenérgicos, estimulam a secreção de glucagon via receptores β_2 -adrenérgicos (Fig. 39.12). Os AAs séricos promovem a secreção de glucagon. Isso significa que uma refeição de proteína aumentará os níveis pós-prandiais de insulina e glucagon (que protege contra a hipoglicemia), enquanto uma refeição de carboidratos estimula apenas a insulina.

Catecolaminas: Epinefrina e Norepinefrina

Os outros principais fatores contrarreguladores são as catecolaminas epinefrina e norepinefrina. A epinefrina é o principal produto da medula adrenal (Cap. 43), enquanto a norepinefrina é liberada pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares (Cap. 11). As catecolaminas são liberadas em resposta a concentrações de glicose diminuídas, a várias modalidades de estresse e ao exercício. Os níveis de glicose diminuídos (i. e., hipoglicemia) são primariamente sentidos pelos neurônios no SNC, que iniciam uma resposta simpática integrada por meio do hipotálamo. As ações metabólicas diretas das catecolaminas são mediadas principalmente pelos receptores adrenérgicos α_1 , β_2 e β_3 localizados nos tecidos muscular, adiposo e hepático (veja mais adiante). Como o receptor para o glucagon, os receptores β -adrenérgicos (β_2 e β_3) aumentam o AMPc intracelular. O receptor α_1 -adrenérgico também é expresso por alguns órgãos, especialmente o fígado.

Regulação Hormonal de Reações e Vias Metabólicas Específicas

Esta seção discute as principais vias nos hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos que contribuem para o metabolismo integrado. Para uma descrição ainda mais detalhada, o estudante é encaminhado aos livros de bioquímica.

Metabolismo dos Hepatócitos: Fase Digestória versus Fase de Jejum

Alguns dos principais passos metabólicos regulados pela insulina e pelo glucagon (e catecolaminas) no fígado são os seguintes (veja Fig. 39.13 para as reações numeradas: D denota fase digestória, F denota fase de jejum):

1. Aprisionamento vs. liberação de glicose intracelular. Embora a glicose entre nos hepatócitos utilizando transportadores GLUT2 independentes da insulina, a insulina aumenta a retenção hepática e a utilização de glicose pela elevação na expressão da glicoquinase (reação 1D). A insulina aumenta a expressão do gene da glicoquinase pelo aumento na expressão e ativação do fator de transcrição proteína 1c ligadora do elemento de regulação do esterol (SREBP1C). No estado alimentado, este fator atua como um “interruptor central” para aumentar de maneira coordenada os níveis de várias enzimas envolvidas na utilização da glicose e síntese de TG. Os hepatócitos também expressam a enzima G6Pase (reação 1F), que converte a G6P de volta em glicose, que pode então sair do hepatócito pelo transportador GLUT2. A insulina impede o ciclo inútil de fosforilação-desfosforilação da glicose reprimindo a expressão gênica da enzima G6Pase. O fator de transcrição FOXO1 estimula a expressão gênica da G6Pase. A Akt quinase ativada pela insulina fosforila e inativa o FOXO1. Durante a fase de jejum, o FOXO1 está ativo e promove a expressão da G6Pase, enquanto a SREBP1C está inativa e não estimula a expressão da glicoquinase. A regulação recíproca da SREBP1C e do FOXO1 é então regulada principalmente pela presença ou ausência de insulina.
2. Síntese vs. quebra de glicogênio. A insulina aumenta indiretamente a síntese de glicogênio pela expressão aumentada da glicoquinase porque níveis elevados de G6P aumentam alostericamente a atividade da glicogênio sintase. Pela estimulação de específicas proteínas fosfatases, a insulina promove a desfosforilação e, assim, a ativação da glicogênio sintase (reação 2D). A insulina também evita o ciclo inútil de síntese de glicogênio para a glicogenólise pela inibição da glicogênio fosforilase (reação 2F). A PKA ativada por glucagon fosforila a fosforilase quinase, a qual, por sua vez, fosforila e ativa a glicogênio fosforilase.
3. Aumento da glicólise.
 - A. Ativação da fosfofrutoquinase 1 (PFK1) e inibição da frutose-2,6-bisfosfatase. A insulina aumenta a atividade da PFK1, que fosforila a frutose-6-fosfato (F6P) em frutose-1,6-bisfosfato (reação 3D). Esta reação é chamada de reação de “comprometimento” para a glicólise. A insulina também inibe a reação inversa conforme vai sendo catalisada pela enzima gliconeogênica frutose-1,6-bisfosfatase. A insulina regula estas duas enzimas por meio de um mecanismo indireto de dois passos que está esquematizado na [Figura 39.14](#). Este mecanismo envolve a enzima bifuncional fosfofrutoquinase-2/frutose bisfosfatase (PKFBP; [Fig. 39.14](#)). As proteínas fosfatases ativadas pela insulina/Akt promovem a desfosforilação da PKFBP, ativando, assim, a função quinase e diminuindo a função fosfatase. Isto fosforila a F6P em frutose-2,6 bisfosfato (F-2,6-bisP). A F-2,6-bisP, por sua vez, ativa alostericamente a PFK1, levando assim à glicólise. A F-2,6-bisP também inibe competitivamente a frutose-1,6 bisfosfatase, o que bloqueia o ciclo inútil F6P em frutose-1,6-bisfosfato em F6P.
 - B. Ativação da piruvato quinase (PK). A PK catalisa a irreversível conversão do fosfoenolpiruvato (PEP) em piruvato (veja reação 5D na [Fig. 39.12](#)). Novamente, a ativação da proteína fosfatase pela insulina/Akt quinase desfosforila a PK, que ativa a enzima. A insulina também aumenta a expressão do gene PK pela SREBP1C. Por fim, a frutose-1,6-bisfosfato (produto da reação 3D) ativa alostericamente a PK.
4. Ativação do complexo piruvato desidrogenase (PDH). A PDH converte o piruvato em acetil CoA, que pode então entrar na ciclo do TCA por condensação com o oxaloacetato (OA) para formar citrato. A insulina aumenta a atividade da PDH pela ativação da Akt quinase da PDH fosfatase, que por sua vez desfosforila e ativa a PDH (reação 6D).
5. Aumento da síntese de TG intra-hepáticos. Durante a fase digestória, um pouco de acetil CoA é transferido das mitocôndrias para o citosol na forma de citrato, que é então convertido de volta em acetil CoA e oxaloacetato pela enzima citosólica ATP--citrato liase (reação 8D). A insulina aumenta a expressão do gene ATP-citrato liase pelo fator de transcrição SREBP1C. Uma vez no citoplasma, a acetil CoA pode entrar na síntese de ácidos graxos. O primeiro passo envolve a conversão da acetil CoA em malonil CoA pela enzima acetil-CoA carboxilase (reação 9D). A insulina estimula a expressão do gene acetil-CoA carboxilase pelo fator de transcrição SREBP1C. Ela também promove a desfosforilação da acetil-CoA carboxilase, que ativa a enzima. A malonil CoA é convertida no ácido graxo de 16 átomos de carbono palmitoil CoA por adições repetitivas de grupos acetila (doados pela malonil CoA) pelo complexo de ácidos graxos sintase (FASN) (reação 10D). A expressão do gene FASN é reforçada pela insulina por meio do fator de transcrição SREBP1C. A insulina também estimula a palmitoil-CoA dessaturase, que produz ácidos graxos insaturados e glicerol-fosfato-acil graxo-transferases que esterificam os AGLs em G3P para formar TG intra-hepáticos.

A síntese de palmitato requer a coenzima NADPH. Uma das principais fontes de NADPH é a via da pentose fosfato (VPF; [Fig. 39.12](#)). A primeira reação é a conversão da G6P em 6-fosfogluconolactona pela enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD; reação 4D). A insulina aumenta a expressão do gene G6PD pelo fator de transcrição SREBP1C.

Ao ativar os passos que levam à produção de malonil CoA, a insulina inibe indiretamente a oxidação de AGL. A malonil CoA inibe a atividade do CPT-I, que transporta AGL do citosol para as mitocôndrias (reação 12D). Como resultado, os AGLs que são sintetizados pela LDN não podem ser transportados para as mitocôndrias, onde sofrem β -oxidação (reação 13F). Assim, a malonil CoA aumentada evita o ciclo inútil da síntese de AGL para a oxidação de AGL.

Os AGLs são convertidos em TG pelo fígado (reação 11D) e são armazenados no fígado ou transportados para o tecido adiposo e músculo na forma de VLDL (veja mais adiante). A insulina promove de maneira aguda a degradação da apoproteína apoB-100 das VLDL. Isso evita que o fígado retenha VLDL durante uma refeição quando o sangue está rico em quilomícrons. Assim, o lipídeo produzido em resposta à insulina durante uma refeição é liberado como VLDL durante as fases interdigestória e de jejum, e fornece uma importante fonte de energia para os músculos esquelético e cardíaco.

6. Ativação versus inibição das enzimas gliconeogênicas piruvato carboxilase (PC) e fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK). O piruvato pode também ser convertido em OA pela PC (reação 6F). No entanto, esta reação é indiretamente inibida pela insulina de várias maneiras. Primeiro, a insulina ativa a PDH conforme citado, desviando, assim, o piruvato da reação da PC. Além disso, a PC é ativada alostericamente por níveis elevados de acetil CoA intramitocondrial. A insulina mantém baixos os níveis intramitocondriais de acetil CoA pela ativação da LDN citosólica, o que promove a remoção da acetil CoA das mitocôndrias via citrato. Outro mecanismo-chave é impedir a β -oxidação dos AGLs no interior das mitocôndrias, o que produz altos níveis de acetil CoA. Ao estimular a LDN, a insulina também aumenta os níveis de malonil CoA citosólica, que inibe o transporte de AGL para a mitocôndria (reação 12D). Além disso, as ações inibitórias da insulina sobre a secreção de glucagon e a lipólise de TG no interior dos adipócitos evitam a liberação de AGL pelo tecido adiposo e a sua importação pelos hepatócitos.

Em contrapartida, durante a fase de jejum, os baixos níveis de insulina acoplados aos níveis elevados de glucagon e/ou catecolaminas estimulam a liberação de AGL pelos adipócitos (veja adiante), o que aumenta o fluxo de AGL nos hepatócitos. O glucagon também fosforila e ativa a enzima malonil descarboxilase, que converte a malonil CoA de volta em acetil CoA (reação 9F). A malonil-CoA descarboxilase aumentada, juntamente com a LDN geralmente baixa em decorrência dos níveis diminuídos de insulina, reduz os níveis de malonil CoA e, assim, remove a inibição no transportador CPT1. Isto possibilita que os AGLs entrem nas mitocôndrias e passem por β -oxidação (reação 13F), o que produz altos níveis de acetil CoA intramitocondrial, ativa a PC (reação 6F) e também inibe alostericamente a PDH (reação 6D). As enzimas envolvidas na β -oxidação são ativadas pela sinalização da PKA. O glucagon também ativa o fator de transcrição PPAR α , que induz ainda a expressão de enzimas envolvidas na β -oxidação. Os fármacos fibratos ativam a PPAR α promovendo a oxidação dos TG intra-hepáticos e melhorando a resistência à insulina.

A insulina também reprime a expressão genética da enzima gliconeogênica PEPCK (reação 7F), que converte o piruvato (por meio da malato transferase das mitocôndrias) em fosfoenolpiruvato. A PEPCK é regulada principalmente ao nível da transcrição. Semelhantemente às suas ações na G6Pase, o FOXO1 estimula a transcrição de PEPCK durante a fase de jejum, e a sinalização da insulina/Akt quinase inativa o FOXO1 durante a fase digestória. O glucagon e as catecolaminas também aumentam a expressão do gene PEPCK pela sinalização da PKA-CREB durante a fase de jejum.

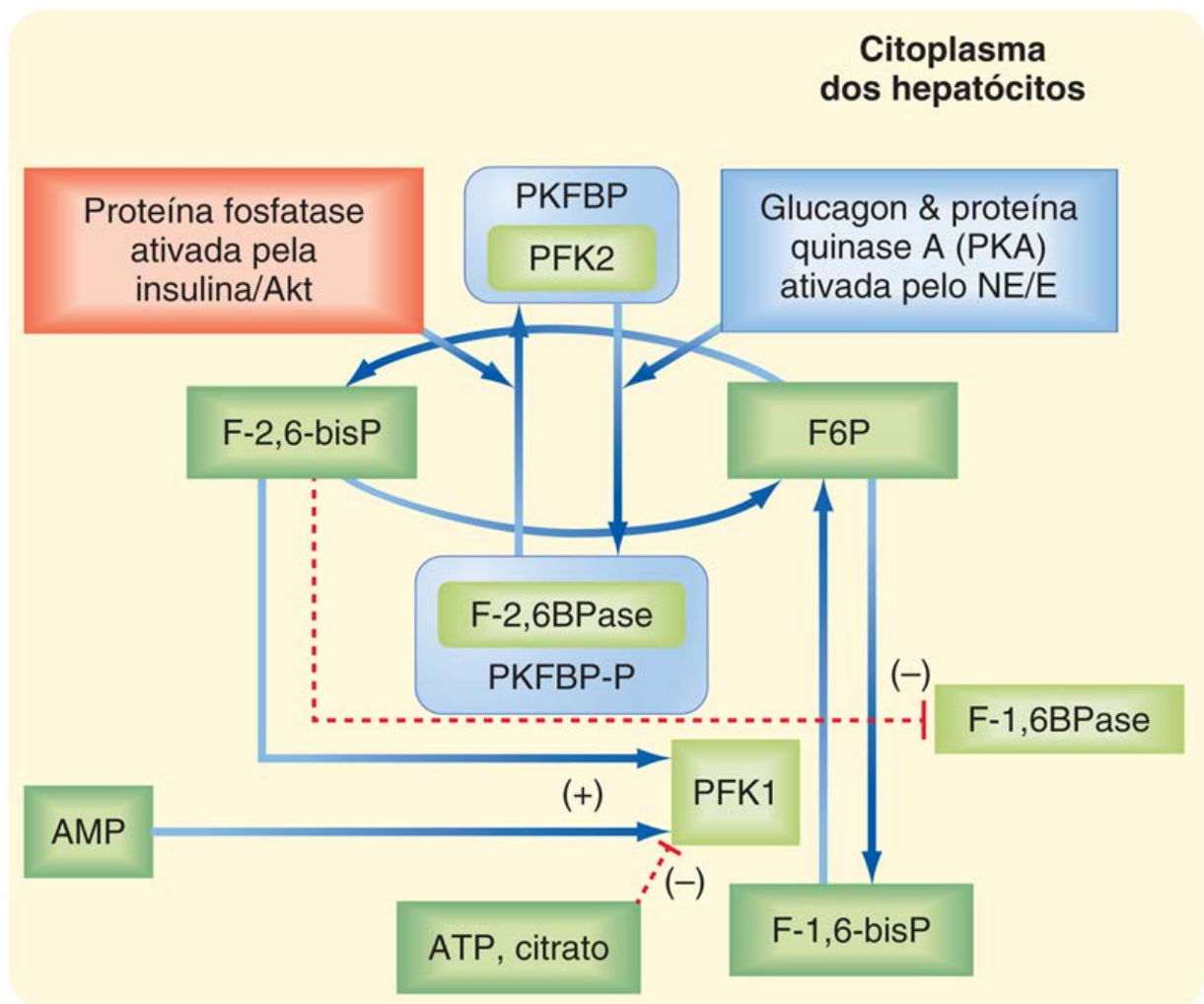


FIG. 39.13 Insulina e regulação do hormônio contrarregulatório da fosfofrutoquinase 1 (PFK1, reação 3D na Fig. 39.12) e da frutose-1,6-bisfosfatase (F1,6BPase, reação 3F na Fig. 39.12) pela alteração na atividade da enzima bifuncional fosfofrutoquinase 2/frutose-2,6-bisfosfatase (PKFBP) e, assim, dos níveis do metabólito regulador alostérico frutose-2,6-bisfosfato (F-2,6-bisP).

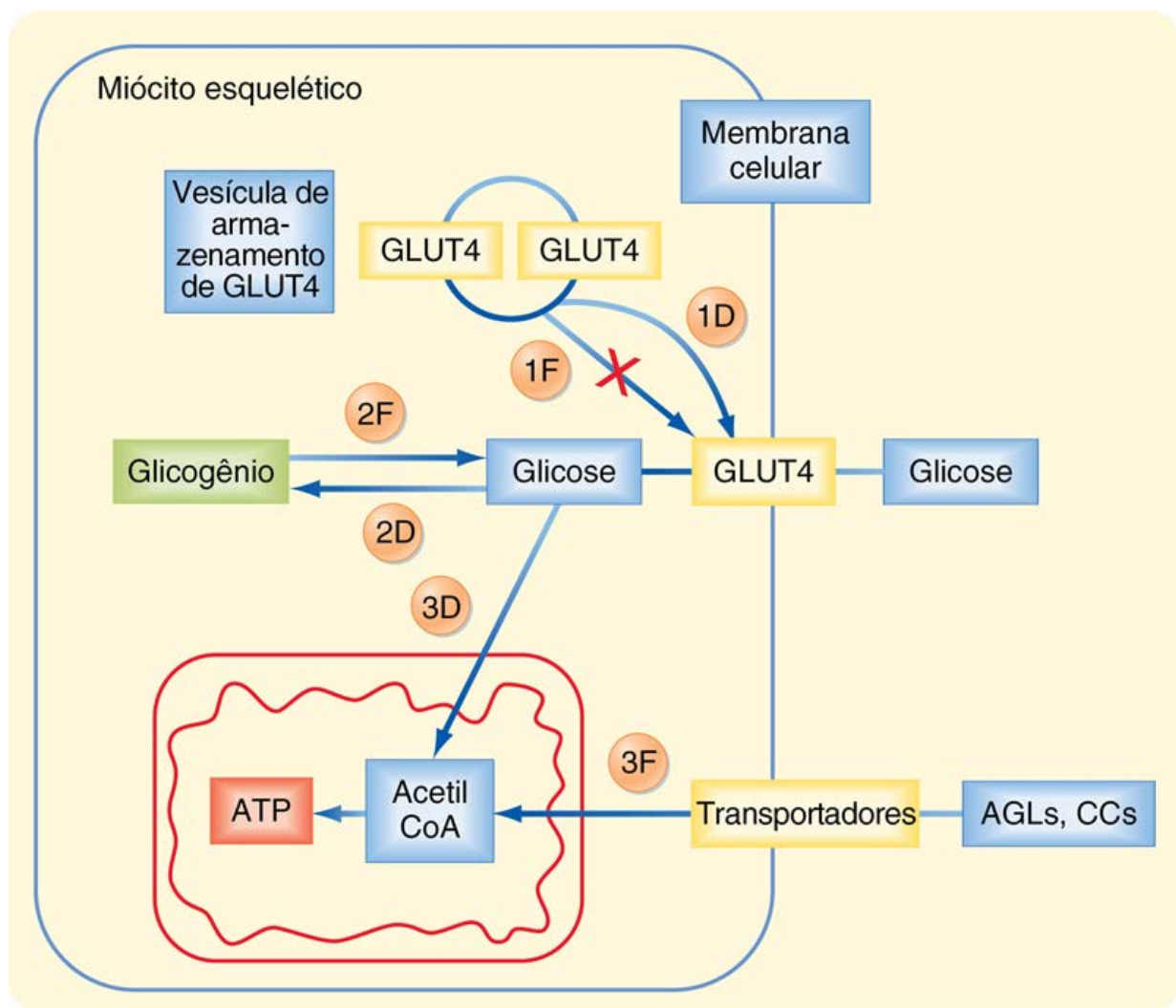


FIG. 39.14 Metabolismo no músculo esquelético na fase digestória (reações "D") versus a fase de jejum (reações "F"). Reações/vias: 1D, translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular; 1F, perda da translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular; 2D, síntese de glicogênio; 2F, glicogenólise; 3D, glicólise e lactato desidrogenase, ou piruvato desidrogenase/ciclo do TCA/fosforilação oxidativa (FosfOx), dependendo do tipo de fibra muscular; 3F, β -oxidação de AGLs ou cetólise seguida pelo ciclo de TCA e FosfOx.

Metabolismo no Músculo Esquelético e no Tecido Adiposo: Fase Digestória versus Fase de Jejum

1. Músculo esquelético (Fig. 39.15). A tolerância à glicose se refere à capacidade de um indivíduo de minimizar o aumento da concentração sérica de glicose depois de uma refeição. Uma das principais maneiras pela qual a insulina promove a tolerância à glicose é pela ativação dos transportadores de glicose no músculo esquelético. A insulina estimula a translocação dos transportadores GLUT4 preexistentes para a membrana celular (reação 1D). A insulina também promove o armazenamento de glicose no músculo na forma de glicogênio (reação 2D) e promove a oxidação da glicose por meio da glicólise (reação 3D). Durante a fase de jejum, a insulina baixa resulta em uma quantidade reduzida de transportadores GLUT4 na membrana (reação 1F); portanto, essas células consomem menos glicose (preservação de glicose). As fibras musculares esqueléticas com mitocôndria passam a usar os AGLs dos adipócitos e os CCs dos hepatócitos (reação 3F). Os miócitos esqueléticos não expressam receptores para o glucagon. A absorção de AGLs e CCs e a sua oxidação em ATP é em grande parte suprarregulada pelos níveis intracelulares de Ca^{++} e por uma elevação na proporção AMP:ATP. O exercício também ativa essas vias, assim como a glicogenólise (reação 2F), pela estimulação dos receptores adrenérgicos.
2. Adipócitos $\rightarrow$ glicose (Fig. 39.16A). A insulina também estimula a captação dependente de GLUT4 da glicose e subsequente glicólise no tecido adiposo (reações 1D e 2D). O tecido adiposo utiliza a glicólise para a produção de energia, mas também para produzir G3P (reação 3D). Este é necessário para a esterificação de AGLs em TGs (reação 4D). Durante a fase de jejum, os níveis de insulina são baixos; portanto, o movimento da GLUT4 para a membrana celular é bloqueado (reação 1F).
3. Adipócitos $\rightarrow$ AGLs e TG (Fig. 39.16B). A insulina estimula a expressão da lipoproteína lipase (LPL) no interior dos adipócitos e sua migração para o lado apical do endotélio nos capilares adiposos (reação 1D). Esta ação da insulina possibilita que a LPL extraia AGLs dos quilomícrons no interior dos leitos capilares do tecido adiposo (reação 2D). Os quilomícrons remanescentes (discutidos mais adiante) são removidos pelo fígado. A insulina

também estimula a ativação dos AGLs importados pela sua conversão em ácidos graxos acil CoA (reação 3D). A insulina estimula a glicólise nos adipócitos, o que produz o G3P necessário para a reesterificação dos AGLs em TGs (reação 4D). Ela inibe diretamente a lipase sensível a hormônios (HSL, reação 5D), deste modo promovendo o armazenamento de AGLs em oposição à sua liberação. Durante a fase de jejum, o glucagon e as catecolaminas fosforilam e ativam a HSL (reação 1F), promovendo, assim, a liberação de AGLs e glicerol a partir do TG armazenado (reação 2F). Na ausência de insulina, estes dois produtos da lipólise são exportados para o sangue.

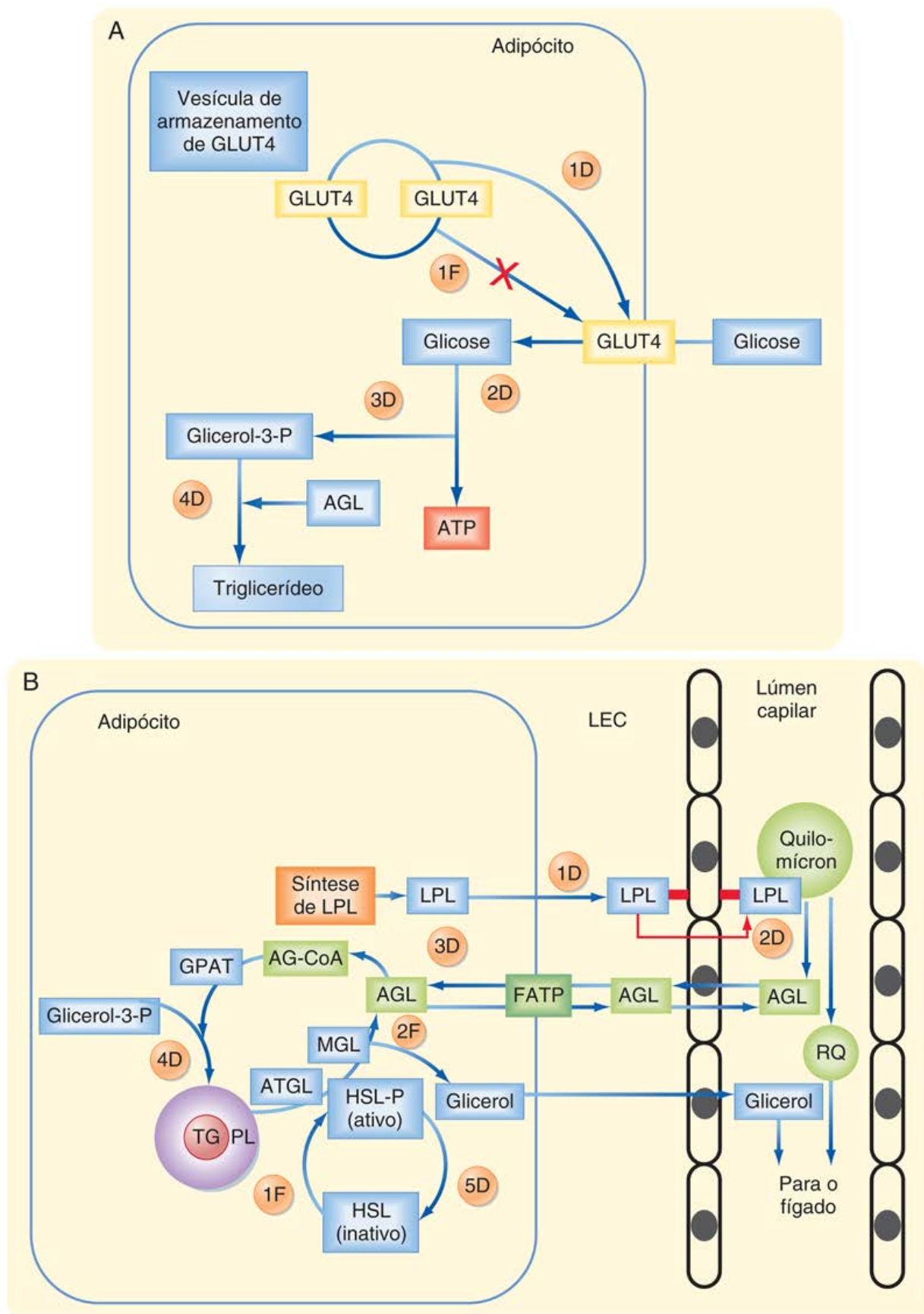


FIG. 39.15 A, Metabolismo da glicose em um adipócito durante as fases digestória (reações "D") e de jejum (reações "F"). Reações/vias: 1D e 1F (veja também legenda da Fig. 39.14); 2D, glicólise, piruvato desidrogenase/ciclo do TCA/FosfOx; 3D, glicerol-3-fosfato desidrogenase; 4D, esterificação de AGLs em G3P para formar triglicerídeos. B, Metabolismo lipídico nos adipócitos durante as fases digestória (reações "D") e de jejum (reações "F"). Reações/vias: 1D, síntese de lipoproteína lipase (LPL) e secreção de LPL no espaço subcapilar, ligação à proteína ancorada à GPI (quadro vermelho) e migração para a superfície luminal da célula endotelial capilar; 2D, lipólise do quilomícron do TG e liberação de AGL livre (depois da digestão, os quilomícrons remanescentes são eliminados da circulação pelo fígado); 3D, ativação dos AGLs importados por transferência para a acetil CoA para formar acil CoA graxo; 4D, esterificação do acil CoA graxo em G3P para formar TG (as gotículas de TG são cobertas e estabilizadas pelas perilipinas [PL]); 5D, desfosforilação e inativação da lipase sensível a hormônios (HSL), que promove o armazenamento de TG; 1F, fosforilação e ativação da HSL, que

contribui para a lipólise completa dos TG (ATGL, lipase de TG de tecido adiposo, HSL, diacilglicerídeo lipase, MGL, monoacilglicerídeo lipase); 2F, passo final na lipase de TG realizado pela MGL libera AGL e glicerol.

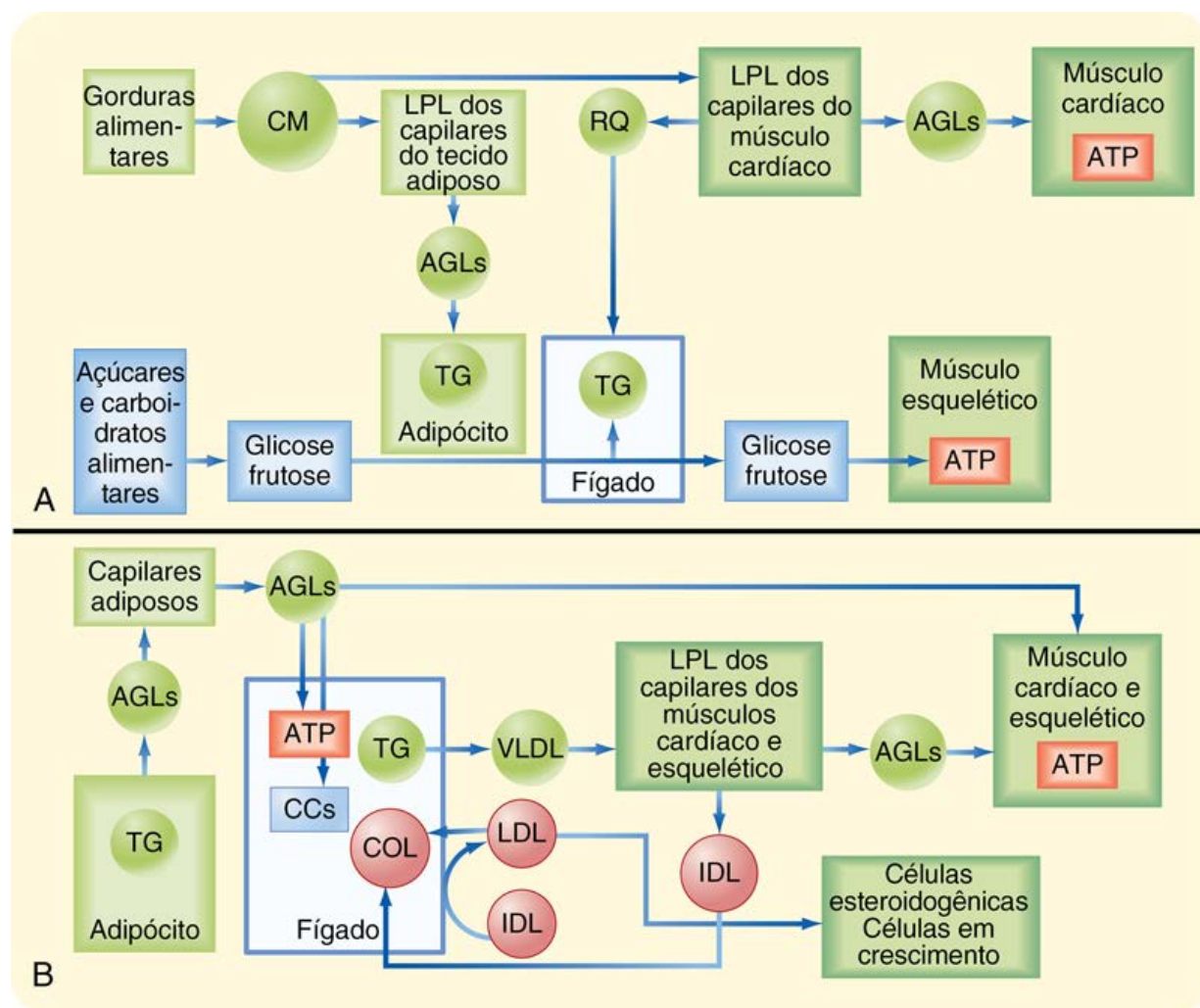


FIG. 39.16 Papel das lipoproteínas no metabolismo energético. A, Fase digestória. B, Fase de jejum.

Metabolismo das Proteínas em Todas as Células-Alvo Hormonais: Fase Digestória versus Fase de Jejum

A insulina promove a síntese proteica nos tecidos muscular e adiposo, estimulando a captação de AA e a translação do RNAm. A insulina também inibe a proteólise. Embora o fígado use AAs para a síntese de ATP, a insulina também promove a síntese de proteínas durante a fase digestória e atenua a atividade das enzimas do ciclo da ureia no fígado. O glucagon e as catecolaminas ativam a degradação proteossomal das proteínas e a liberação de AAs durante a fase de jejum.

Funções Metabólicas das Lipoproteínas: Fase Digestória versus Fase de Jejum

Esta seção fornece algumas informações acerca das lipoproteínas. Para mais detalhes, consulte um livro de bioquímica.

Os AGLs circulam no sangue ligados principalmente à albumina. Contudo, o TG, o colesterol livre, os ésteres de colesterol, os fosfolípidos e algumas vitaminas lipossolúveis, todos hidrofóbicos e que se partiriam nas membranas das células endoteliais em vez de entrarem na circulação, são transportados pelo sangue em agregados lipídicos (i. e., uma mistura dos acima citados) ligados por apoproteínas específicas. Estes complexos lipídeo-proteína são chamados de lipoproteínas. As lipoproteínas ricas em TG são os quilomícrons e a VLDL e atuam principalmente entregando AGLs (como TG) aos músculos esquelético e cardíaco para fornecimento de energia e aos adipócitos para armazenamento. As lipoproteínas ricas em colesterol incluem a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), que fornecem colesterol às células em proliferação, às células esteroideogênicas e aos hepatócitos que produzem bile. A HDL também remove o excesso de colesterol (i. e., de células mortas englobadas por macrófagos) da periferia. Existem também “remanescentes” de lipoproteínas que têm a sua carga lipídica parcialmente digerida e depois eliminada da circulação pelo fígado.

Fase Digestória: Quilomícrons e Remanescentes de Quilomícrons

Os TG de uma refeição são digeridos enzimaticamente em AGLs e 2-monoglicerídeos no interior do lúmen do intestino. Os enterócitos intestinais importam esses dois lipídeos e reesterificam-nos para formar TGs. Os TGs, juntamente com as vitaminas lipossolúveis, colesterol, ésteres de colesterol e fosfolipídeos, são complexados com a proteína ApoB48 para formar quilomícrons. Os quilomícrons são secretados, movem-se para os vasos linfáticos e, em seguida, entram na circulação. Quando no sangue, outras apoproteínas, como a ApoE e a ApoC2, são transferidas para os quilomícrons a partir de partículas de HDL (uma função da HDL é fornecer um reservatório circulante de várias apoproteínas). Isso converte quilomícrons nascentes em quilomícrons maduros.

Quando os quilomícrons entram nos capilares do tecido adiposo durante a fase digestória, são parcialmente digeridos pela lipoproteína lipase (LPL). A LPL é sintetizada pelos adipócitos e secretada no espaço subendotelial. A LPL se liga então à proteína GPIHBP1 ancorada à GPI da membrana endotelial, que transporta LPL para a superfície luminal (apical) da célula endotelial capilar. Uma vez neste local, as moléculas de LPL entram em contato com os quilomícrons. A ApoC2 dentro dos quilomícrons é um ativador da dimerização e atividade da LPL. Os AGLs são liberados a partir dos quilomícrons por lipólise mediada pela LPL dos TG. (Veja discussão anterior e a [Fig. 39.16B](#) para uma explicação do processamento dos AGLs em TG armazenado dentro dos adipócitos.)

A LPL também é expressa nos músculos cardíaco e esquelético. O músculo cardíaco usa preferencialmente os AGLs para produzir energia e obtém a maior parte dos AGLs das partículas de lipoproteína ([Fig. 39.17](#)). Assim, o músculo cardíaco também extrai AGLs dos quilomícrons durante a fase digestória. A atividade da LPL nos cardiomiócitos é altamente regulada por fatores locais, como a concentração local de AGLs no interior dos leitos capilares coronarianos. A atividade da LPL no músculo esquelético é relativamente baixa durante a fase digestória.

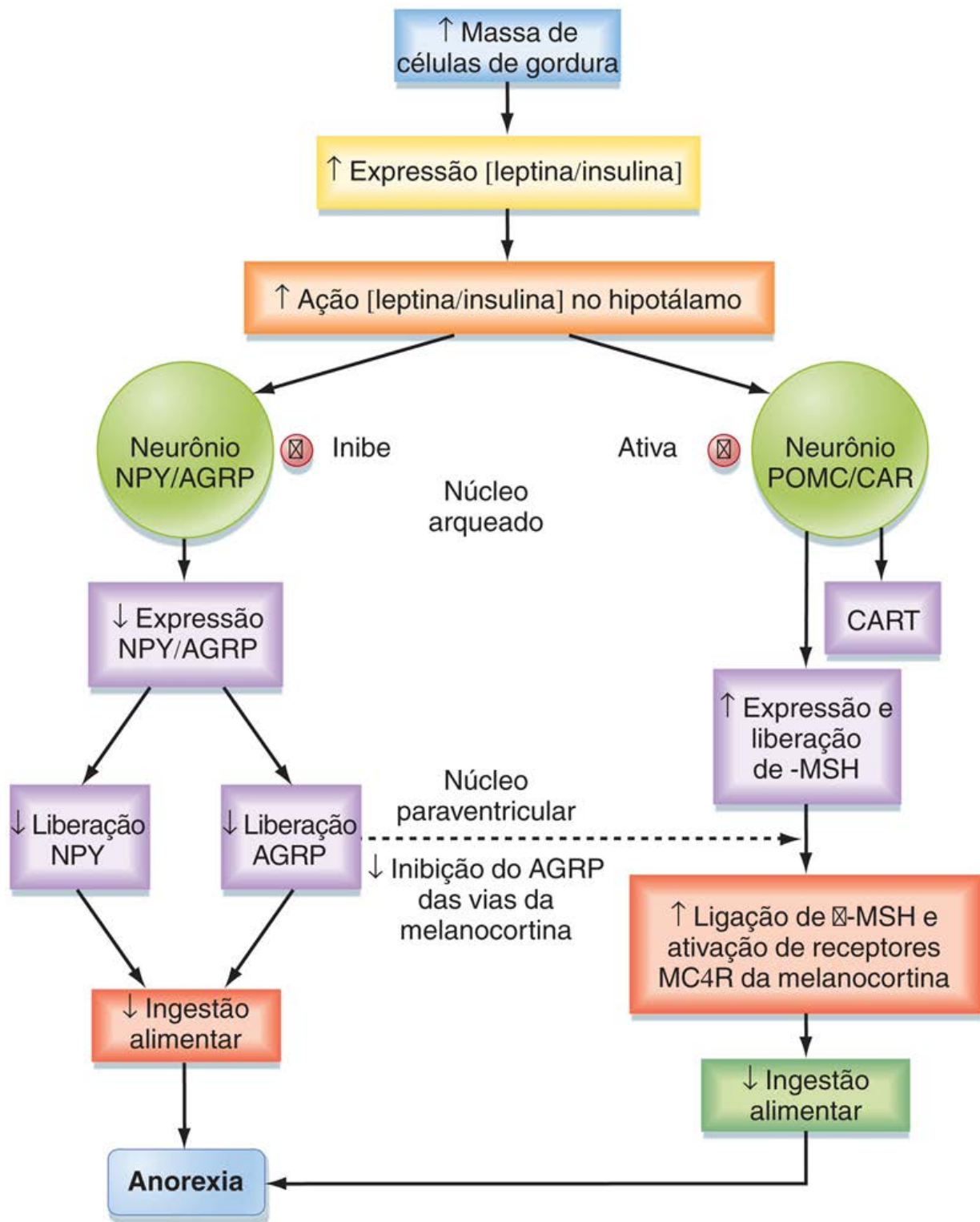


FIG. 39.17 Leptina e os centros hipotalâmicos envolvidos na regulação do apetite. Veja o texto para obter explicações das abreviaturas.

Depois da digestão lipolítica nos leitos capilares do tecido adiposo, os quilomícrons são convertidos nos menores e mais densos remanescentes de quilomícron (RQ), que agora têm um teor reduzido de TG. As partículas de RQ são capazes de penetrar na túnica íntima dos vasos sanguíneos em locais com disfunção endotelial e, portanto, são aterogênicas. Como elas ainda têm proteína ApoE associada a elas, podem se ligar a um dos vários receptores de membrana que reconhecem a ApoE. Os RQ também podem se ligar a glicolípídeos específicos. Os RQ ligados são então endocitados pelos hepatócitos (Fig. 39.17). Os AGLs remanescentes que são liberados depois da endocitose dos RQ são reesterificados em TG intra-hepático.

Fase de Jejum: VLDL, IDL e LDL

A fonte de TG circulante durante a fase de jejum é principalmente o fígado (Fig. 39.17). Durante a fase digestória, os TG intra-hepáticos se acumulam a partir da lipogênese de novo que utiliza os carbonos no citrato citosólico e os RQ endocitados. Os TGs intra-hepáticos, juntamente com outros lipídeos como o colesterol e os ésteres de colesterol, são exportados pelos hepatócitos como VLDL. As partículas de VLDL são reunidas como lipídeos complexados com a proteína

ApoB100. A expressão da ApoB100, juntamente com outros componentes envolvidos na compilação da VLDL, é estimulada pelo fator de transcrição FOXO1. O FOXO1, por sua vez, é inibido pela via de sinalização da insulina. Isto significa que a produção de VLDL hepática é mínima durante o período em que o sangue está rico em quilomícrons. Durante a fase de jejum, os níveis de insulina são baixos, de modo a atividade do FOXO1 é alta, e a montagem e secreção de VLDL é retomada. Quando as partículas de VLDL entram na circulação, aceitam outras apoproteínas (p. ex., ApoE, ApoC2) e se tornam uma VLDL madura.

Os adipócitos apresentam baixa atividade da LPL durante a fase de jejum, em parte em razão dos baixos níveis de insulina. No entanto, os cardiomiócitos e os miócitos esqueléticos expressam LPL, que digere VLDL e fornece AGL para estes tipos de células musculares durante a fase de jejum. A extração lipolítica de alguns AGLs da VLDL produz uma partícula remanescente chamada lipoproteína de densidade intermediária (IDL). A IDL circula até o fígado, onde é processada em uma de duas maneiras (Fig. 39.17). Cerca de metade da IDL se liga a um dos vários receptores reconhecedores de ApoE, sofre endocitose mediada pelo receptor e é digerida nos endolisossomas. Os lipídeos liberados podem ser reagrupados em partículas de VLDL e devolvidos à circulação para fornecer combustível aos músculos cardíaco e esquelético conforme a fase de jejum avança. A outra metade da IDL sofre uma nova digestão pela enzima lipase hepática relacionada com a LPL específica do hepatócito. A lipase hepática extrai a maioria dos TGs remanescentes na IDL, formando o remanescente final da VLDL, a LDL. A LDL é pobre em TG, mas rica em colesterol. Deve-se notar que tanto os quilomícrons maduros quanto a VLDL podem receber colesterol adicional da HDL enquanto em circulação pela ação da proteína de transporte de éster de colesterol (CETP); assim, o teor de colesterol das partículas remanescentes (ChylR, IDL e LDL) pode variar. Em todos os casos, a partícula de LDL é pequena, densa, rica em colesterol e potencialmente muito aterogênica em face ao dano endotelial. As partículas de LDL são importadas com segurança para dentro das células pelo receptor de LDL. Deve notar-se que, na conversão de IDL em LDL, a proteína ApoE se desassocia da partícula. Isto significa que apenas os receptores para os quais a ApoB100 é um ligante podem remover a LDL do sangue. Em contraste com os vários receptores da ApoE, apenas um receptor, o receptor de LDL, pode reconhecer e se ligar à ApoB100. Assim, a perda ou diminuição de um receptor funcional para a LDL tem consequências clínicas significativas (veja no quadro Ao Nível Celular). O receptor de LDL é expresso nas células em proliferação, incluindo algumas células cancerosas, que precisam sintetizar novas membranas celulares. O receptor de LDL também é expresso nas células esteroidogênicas, que usam o colesterol para produzir hormônios esteroides. O principal local de captação da LDL é o fígado, que secreta colesterol e também ácidos biliares à base de colesterol na forma de bile na árvore biliar. Um pouco de colesterol é excretado pelos intestinos. Outros subprodutos do colesterol (p. ex., hormônios esteroides) são excretados principalmente pelo rim.

Leptina e Balanço Energético

O tecido adiposo branco (TAB) é composto por vários tipos de células. A célula armazenadora de TG é chamada de adipócito. Estas células se desenvolvem a partir de pré-adipócitos durante a gestação em seres humanos. Este processo de diferenciação de adipócitos, que pode persistir ao longo da vida, é promovido por vários fatores de transcrição. Um desses fatores é o SREBP1C, que é ativado por lipídeos, bem como pela insulina e por vários fatores de crescimento e citocinas. Outro fator de transcrição importante no TAB é o PPAR γ . O PPAR γ ativado promove a expressão de genes envolvidos no armazenamento de TG. Assim, um aumento no consumo de alimentos leva à ativação do SREBP1C e do PPAR γ , que aumentam a diferenciação de pré-adipócitos em pequenos adipócitos e a suprarregulação de enzimas no interior destas células para possibilitar o armazenamento da gordura em excesso.

O tecido adiposo produz fatores parácrinos e endócrinos, tais como a adiponectina, o TNF- α , a resistina, a interleucina-6, o angiotensinogênio e a proteína estimuladora de acilação.

Leptina

A leptina é uma proteína derivada dos adipócitos que sinaliza informações para o hipotálamo sobre o grau de adiposidade e nutrição. O hipotálamo, por sua vez, controla o comportamento alimentar e o gasto energético. Camundongos e humanos com deficiência de leptina tornam-se obesos mórbidos. Esses achados originalmente levantaram a esperança de que o tratamento com leptina poderia ser usado para combater a obesidade mórbida. No entanto, a administração de leptina a indivíduos que sofrem de obesidade induzida pela dieta não tem um efeito anoréxico ou no consumo de energia de forma significativa. Na verdade, indivíduos obesos já têm níveis endógenos circulantes elevados de leptina e parecem ter desenvolvido resistência à leptina.

A leptina tem um papel importante na liporregulação nos tecidos periféricos. Ela protege os tecidos periféricos (p. ex., fígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, células beta) do acúmulo excessivo de lipídeos controlando o armazenamento do excesso de ingestão calórica no tecido adiposo. Esta ação da leptina, apesar de se opor às ações lipogênicas da insulina, contribui significativamente para a manutenção da sensibilidade à insulina (definida pela captação de glicose dependente da insulina) nos tecidos periféricos. A leptina também atua como um sinal de que o corpo tem reservas de energia suficientes para possibilitar a reprodução e aumentar a eritropoiese, a linfopoiese e a mielopoiese. Por exemplo, nas mulheres que sofrem de anorexia nervosa, os níveis de leptina são extremamente baixos e resultam em esteroides ovarianos reduzidos, amenorreia (ausência de menstruação), anemia por baixa produção de glóbulos vermelhos e disfunção imunológica.

Estrutura, Síntese e Secreção

A leptina, uma proteína de 16 kDa secretada por adipócitos maduros, está estruturalmente relacionada com as citocinas. Assim, às vezes é chamada de adipocitocina. Os níveis circulantes de leptina têm uma relação direta com a adiposidade e o estado nutricional. A produção de leptina é aumentada pela insulina, que prepara o corpo para a distribuição correta dos nutrientes que chegam. A leptina é inibida pelo jejum e perda de peso, e por sinais lipolíticos (p. ex., aumento de AMPc e de agonistas β_3).



Ao nível celular

Descobriu-se que o SREBP2 é um fator de transcrição que reside na membrana do retículo endoplasmático (RE). Na presença de colesterol intracelular elevado, o SREBP2 é mantido no RE por uma proteína de detecção de lipídeos chamada SCAP (proteína ativadora da clivagem de SREBP). Em resposta à depleção de esteróis, a SCAP escolta o SREBP2 ao Golgi, onde o SREBP é sequencialmente clivado por proteases e liberado no citoplasma. O SREBP2 então transloca-se para o núcleo e aumenta a transcrição de genes envolvidos na síntese e na captação de colesterol. Um membro mais recentemente descoberto desta família de fatores de transcrição é o SREBP1C, que é altamente expresso no tecido adiposo e no fígado. Em contraste com o SREBP2, o SREBP1C estimula genes envolvidos na síntese de AG e TG. A regulação do SREBP1C ocorre no nível da transcrição do gene SREBP1C, com clivagem induzida por ácidos graxos poli-insaturados e ativação pela via MAPK.

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) pertencem à superfamília de receptores hormonais nucleares, que também inclui os receptores para hormônios esteroides e os receptores para hormônios tireoidianos. Os PPARs se heterodimerizam com os receptores de retinoide X (RXRs). Ao contrário dos receptores para hormônios esteroides e tireoidianos, os PPARs se ligam a ligantes em um âmbito micromolar (i. e., com afinidade mais baixa). Os PPARs se ligam a ácidos graxos saturados e insaturados, bem como a prostanoídeos naturais e sintéticos. O PPAR γ é altamente expresso no tecido adiposo e em um nível mais baixo no músculo esquelético e no fígado. Seus ligantes naturais incluem vários ácidos graxos poli-insaturados. O PPAR γ regula os genes que promovem o armazenamento de gordura. Também sinergiza com o SREBP1C para promover a diferenciação de adipócitos a partir de pré-adipócitos. O knockout específico do tecido do PPAR γ em camundongos e as mutações dominantes negativas do PPAR γ em seres humanos dão origem à lipodistrofia (i. e., falta de tecido adiposo branco), o que leva ao surgimento de depósitos de TG no músculo e no fígado (chamada esteatose), resistência à insulina, diabetes e hipertensão.

As tiazolidinedionas são ligantes exógenos para o PPAR γ . Embora promovam ganho de peso, níveis moderados de tiazolidinedionas melhoram significativamente a sensibilidade à insulina. O PPAR γ também estimula a secreção de adiponectina, que promove a oxidação de lipídeos no músculo e na gordura e, assim, melhora a sensibilidade à insulina. O PPAR α é abundantemente expresso no fígado e em menor extensão nos músculos esquelético e cardíaco e no rim. O PPAR α promove a absorção e a oxidação de AGL. Assim, o PPAR α é uma molécula antiesteatótica. Os fibratos são ligantes exógenos para o PPAR α e são utilizados para reduzir os depósitos de TG no músculo e no fígado, melhorando, assim, a sensibilidade à insulina. Um terceiro membro, o PPAR δ , promove de maneira semelhante a oxidação de ácidos graxos nos tecidos adiposo e muscular. O PPAR δ promove o desenvolvimento de fibras musculares oxidativas de contração lenta e aumenta a resistência muscular. O PPAR δ também gera um efeito positivo sobre o metabolismo de lipoproteínas ao aumentar a produção de apoproteínas ApoA e a quantidade de partículas de HDL.

Outra família de fatores de transcrição sensíveis aos lipídeos é a família de receptores X do fígado (LXR), que é composta pelo LXR α e LXR β . O LXR α é expresso principalmente no tecido adiposo, fígado, intestino e rim, enquanto o LXR β é expresso de forma ubíqua. Os LXR estão relacionados com os PPAR por serem membros da família de receptores hormonais nucleares e heterodimerizarem com o RXR. Os LXR são sensores de colesterol. Nas condições de colesterol elevado, os LXR regulam positivamente a expressão de proteínas que possuem cassetes de ligação ao ATP (ABC). Em face ao excesso de colesterol, os LXR também aumentam a expressão da proteína ABC no trato gastrointestinal, o que promove o efluxo do colesterol dos enterócitos para o lúmen para excreção. As mutações nestes transportadores (ABCG5 e ABCG8) causam sitosterolemia, que é caracterizada pela absorção excessiva de colesterol e esteróis vegetais. No fígado, os LXR promovem a conversão do colesterol em ácidos biliares para excreção ou em ésteres de colesterol para armazenamento. Nesta última ação, os LXR elevam a expressão de SREBP1C, aumentando deste modo os ácidos graxos Acil CoA necessários para a esterificação.

A obesidade induzida pela dieta, a idade avançada e o DMT2 estão associados à resistência à leptina. Assim, os mecanismos que interrompem a sinalização da leptina são potenciais alvos terapêuticos.

Armazenamento de Energia

A quantidade de energia armazenada por um indivíduo é determinada pela ingestão calórica e pelas calorias gastas na forma de energia diariamente. Em muitos indivíduos, a ingestão e o consumo estão em equilíbrio, de modo que o peso

permanece relativamente constante. No entanto, a abundância de alimentos com alto teor de gordura e carboidratos, bem como estilos de vida mais sedentários, está contribuindo para uma pandemia de obesidade e sequelas patológicas da obesidade, tais como o DMT2 e as doenças cardiovasculares.

A energia armazenada é predominantemente constituída gordura, e os indivíduos variam muito na quantidade e no percentual de peso corporal que é composto por tecido adiposo. Cerca de 25% da variação na gordura corporal total parece ser decorrente de fatores genéticos. Uma influência genética na massa gorda é apoiada pela (1) tendência de a massa corporal em crianças adotadas se correlacionar melhor com a de seus pais biológicos do que com a de seus pais adotivos; (2) maior similaridade dos estoques de tecido adiposo em gêmeos (monozigóticos) idênticos, quer criados juntos ou separados, do que em gêmeos fraternos (dizigóticos); (3) maior correlação entre o ganho de peso corporal e gordura abdominal em gêmeos idênticos do que em gêmeos fraternos quando alimentados com excesso de calorias; e (4) a descoberta dos vários genes que causam obesidade.

Além disso, o ambiente gestacional tem um efeito profundo sobre a massa corporal do adulto. O efeito da dieta materna sobre o peso e a composição corporal do descendente é chamado de programação fetal. O baixo peso ao nascer se correlaciona com um maior aumento de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes. Esses achados sugerem que a eficiência do metabolismo fetal tem plasticidade e pode ser alterada pelo ambiente intrauterino. O desenvolvimento de um metabolismo “econômico” seria vantajoso para um indivíduo nascido de uma mãe que recebeu má nutrição e em cuja vida é esperada subnutrição crônica.



Na clínica

O diabetes melito é uma doença em que os níveis de insulina ou a capacidade de resposta dos tecidos à insulina (ou ambos) são insuficientes para manter níveis normais de glicose no plasma. Embora o diagnóstico de diabetes se baseie principalmente na glicose plasmática, o diabetes também promove desequilíbrios nos níveis circulantes de lipídeos e lipoproteínas (i. e., dislipidemia). Os principais sintomas do diabetes melito são hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de massa muscular, depleção de eletrólitos e cetoacidose (no DMT1). No caso do jejum normal (i. e., ausência de ingestão calórica durante pelo menos 8 horas), os níveis de glicose no plasma devem ser inferiores a 110 mg/dL. Considera-se que uma pessoa tenha um precário controle da glicose se os níveis de glicose no plasma em jejum estiverem entre 110 e 126 mg/dL. Faz-se o diagnóstico de diabetes se a glicemia de jejum exceder 126 mg/dL em 2 dias consecutivos. Outra abordagem para o diagnóstico de diabetes é o teste oral de tolerância à glicose. Depois do jejum noturno, o paciente recebe um bólus de glicose (normalmente 75 g) por via oral, e os níveis séricos de glicose são medidos em 2 horas. Uma concentração de glicose plasmática em 2 horas superior a 200 mg/dL em 2 dias consecutivos é suficiente para fazer o diagnóstico de diabetes. O diagnóstico de diabetes também é feito se o paciente apresentar sintomas associados ao diabetes e tiver um nível de glicose plasmática superior a 200 mg/dL.

O diabetes melito é atualmente classificado como do tipo 1 (DMT1) ou do tipo 2 (DMT2). O DMT2 é de longe o tipo mais comum e responde por 90% dos casos diagnosticados. No entanto, o DMT2 geralmente é uma doença progressiva que permanece não diagnosticada em uma porcentagem significativa de pacientes por vários anos. O DMT2 está frequentemente associado à obesidade visceral e à falta de exercício – na verdade, o DMT2 relacionado com a obesidade está alcançando proporções epidêmicas em todo o mundo. Normalmente, existem várias causas para o desenvolvimento de DMT2 em um dado indivíduo que estão associadas a defeitos na capacidade de os órgãos-alvo responderem à insulina (i. e., resistência à insulina), juntamente com algum grau de deficiência nas células beta. A sensibilidade à insulina pode estar comprometida ao nível do InsR ou ao nível da sinalização do pós-receptor. O DMT2 parece ser consequência da resistência à insulina, seguida pela hiperinsulinemia relativa, mas, por fim, pela hipoinsulinemia relativa (i. e., liberação inadequada de insulina para compensar a resistência dos órgãos-alvo) e insuficiência das células beta.

As causas subjacentes à resistência à insulina diferem entre os pacientes. As três principais causas subjacentes da resistência à insulina induzida pela obesidade são:

1. Diminuição na capacidade da insulina de aumentar a captação de glicose mediada pela GLUT4, especialmente pelo músculo esquelético. Esta função, que especificamente é parte da regulação glicometabólica pela insulina, pode ser decorrente do acúmulo excessivo de TG no músculo em indivíduos obesos. A ingestão calórica excessiva induz à hiperinsulinemia. Inicialmente, isso leva a uma absorção excessiva de glicose no músculo esquelético. Assim como no fígado, calorias excessivas na forma de glicose promovem a lipogênese e, por meio da produção de malonil CoA, a repressão da oxidação de ácidos graxos acil CoA. Subprodutos dos ácidos graxos e da síntese TG (p. ex., diacilglicerol, ceramida) podem se acumular e estimular vias de sinalização (p. ex., vias dependentes da proteína quinase C) que antagonizam a sinalização pelas proteínas InsR ou IRS, ou ambas. Assim, a resistência à insulina no músculo esquelético de indivíduos obesos pode ser decorrente da lipotoxicidade.
2. Diminuição na capacidade da insulina de reprimir a produção hepática de glicose. O fígado produz glicose pela glicogenólise a curto prazo e pela gliconeogênese a longo prazo. A capacidade da insulina de reprimir enzimas

hepáticas-chave nestas duas vias está atenuada nos indivíduos resistentes à insulina. A resistência à insulina no fígado também pode ser decorrente da lipotoxicidade em indivíduos obesos (p. ex., fígado gorduroso ou esteatose hepática). O tecido adiposo visceral é suscetível de afetar a sinalização da insulina no fígado de várias maneiras em adição aos efeitos da lipotoxicidade. Por exemplo, o tecido adiposo visceral libera a citocina fator de necrose tumoral (TNF)- α , a qual mostrou antagonizar as vias de sinalização da insulina. Além disso, os TGs no tecido adiposo visceral têm uma alta taxa de renovação (possivelmente por causa da rica inervação simpática), de modo que o fígado está exposto a altos níveis de AGLs, o que agrava ainda mais a lipotoxicidade hepática.

3. Incapacidade da insulina de reprimir a lipase sensível a hormônios ou aumentar a LPL no tecido adiposo (ou ambos). A alta HSL e a baixa LPL são os principais fatores da dislipidemia associada à resistência à insulina e ao diabetes. Embora os fatores que resistem às ações da insulina na HSL e na LPL não estejam completamente compreendidos, há evidências de aumento na produção de fatores diabetogênicos parácrinos no tecido adiposo, como o TNF- α . A dislipidemia é caracterizada como uma hipertrigliceridemia com grandes partículas de VLDL ricas em TG produzidas pelo fígado. Em razão do seu elevado teor de TG, as grandes VLDL e IDL são digeridas de maneira muito eficiente, dando, assim, origem a partículas de LDL pequenas e densas que são muito aterogênicas. Além disso, a HDL assume o excesso de TG em troca de ésteres de colesterol, o que parece encurtar a meia-vida circulante das proteínas HDL e ApoA. Portanto, há níveis mais baixos de partículas de HDL que normalmente desempenham um papel protetor contra doenças vasculares.

O DMT1 é caracterizado pela destruição das células beta, quase sempre por um mecanismo autoimune. O DMT1 é também denominado diabetes melito dependente de insulina. As características do DMT1 são:

1. As pessoas com DMT1 necessitam de insulina exógena para manter a vida e prevenir a cetose; praticamente não há produção de insulina pancreática.
2. Há danos patológicos às células beta pancreáticas. A insulinite com infiltração de células mononucleares pancreáticas é uma característica no início do transtorno. As citocinas podem estar envolvidas na destruição precoce do pâncreas.
3. As pessoas com DMT1 estão propensas à cetoacidose.
4. Noventa por cento dos casos começam na infância, principalmente entre os 10 e 14 anos de idade. Esta observação frequente levou à aplicação do termo diabetes juvenil ao transtorno. Este termo já não é utilizado porque o DMT1 pode surgir em qualquer momento da vida, embora o início juvenil seja o padrão típico.
5. Frequentemente, há a presença de autoanticorpos contra as células das ilhotas na época do aparecimento. Se o DMT1 for induzido por um vírus, os autoanticorpos são transitórios. Ocasionalmente, os anticorpos persistem a longo prazo, particularmente se estiverem associados a outras doenças autoimunes. Cerca de 50% dos casos de DMT1 estão relacionados com problemas no complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6. Estão correlacionados com uma frequência aumentada de certos alelos do antígeno leucocitário humano (HLA). Os tipos de HLA DR3 e DR4 são os mais comumente associados ao diabetes.

Índice de Massa Corporal

Uma medida da adiposidade é o índice de massa corporal (IMC). O IMC de um indivíduo é calculado como:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2 \quad \text{Equação 38.1}$$

O IMC de indivíduos magros saudáveis varia de 20 a 25. Um IMC superior a 25 indica que o indivíduo está acima do peso, enquanto um IMC superior a 30 indica obesidade. A condição de sobrepeso ou obesidade é um fator de risco para várias doenças, incluindo resistência à insulina, dislipidemia, diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão.

O TAB é dividido em depósitos subcutâneo e intra-abdominal (visceral). O TAB intra-abdominal se refere principalmente à gordura omental e mesentérica, e é o menor dos dois depósitos. Estes depósitos recebem diferentes suprimentos de sangue que são drenados de uma maneira fundamentalmente diferente em que o retorno venoso da gordura intra-abdominal leva ao sistema portal hepático. Assim, os AGLs derivados da região intra-abdominal são, em sua maioria, depurados pelo fígado, enquanto a gordura subcutânea é o principal local a fornecer AGLs ao músculo durante o exercício ou o jejum. A regulação do tecido adiposo intra-abdominal e subcutâneo também difere. A gordura abdominal é altamente innervada pelos neurônios autonômicos e tem uma maior taxa de turnover. Além disso, estes dois depósitos apresentam diferenças na produção hormonal e na atividade enzimática.

Os homens tendem a ganhar gordura no depósito intra-abdominal (adiposidade em forma de maçã), enquanto as mulheres tendem a ganhar gordura no depósito subcutâneo, particularmente nas coxas e nádegas (adiposidade ginecoide em forma de pera). Um excesso de gordura abdominal representa claramente um fator de risco maior para as doenças mencionadas previamente. Assim, outro indicador da composição corporal é a circunferência da cintura (medida em

centímetros ao redor do ponto mais estreito entre as costelas e os quadris quando visto de frente depois de uma expiração) dividida pela circunferência dos quadris (medida no ponto onde em que as nádegas são maiores quando vistas de lado). Esta proporção cintura-quadril pode ser um melhor indicador da gordura corporal do que o IMC, especialmente em relação ao risco de desenvolvimento de doenças. Uma proporção cintura-quadril superior a 0,95 nos homens ou 0,85 nas mulheres está ligada a um risco significativamente maior de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares.

Mecanismos Centrais Envolvidos no Balanço Energético

Nos últimos anos, diversos hormônios e neuropeptídeos têm sido implicados tanto na regulação crônica quanto aguda do apetite, saciedade e gasto energético em seres humanos. Um modelo simplificado envolve dois hormônios peptídicos, a leptina e a insulina (Fig. 39.17), já discutidos. A leptina atua em pelo menos dois tipos de neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo. No primeiro, a leptina reprime a produção de neuropeptídeo Y (NPY), um estimulador muito potente do comportamento de busca de alimentos (ingestão de energia) e um inibidor do gasto energético. A norepinefrina, outro estimulador do apetite, se localiza no mesmo local dos NPYs em alguns desses neurônios. Ao mesmo tempo, a leptina reprime a produção do peptídeo relacionado com o gene agouti (AGRP), um antagonista endógeno que atua sobre o MC4R, um receptor hipotalâmico para o hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH), que inibe a ingestão de alimentos. Em outro tipo de neurônios do núcleo arqueado, a leptina estimula a geração de produtos da proopiomelanocortina (POMC), um dos quais é o α -MSH, e a produção de transcritos regulados pela cocaína e anfetamina (CART), os quais inibem a ingestão de alimentos. Assim, a leptina diminui o consumo de alimentos e aumenta o gasto energético inibindo simultaneamente o NPY e o antagonista do α -MSH AGRP e estimulando o α -MSH e o CART (Fig. 39.17). Estes neuropeptídeos de segunda ordem são transmitidos e interagem com receptores nos neurônios do núcleo hipotalâmico paraventricular (neurônios da “saciedade”) e núcleos laterais do hipotálamo (“fome”). Por sua vez, esses neurônios hipotalâmicos produzem sinais que coordenam o comportamento alimentar e a atividade do sistema nervoso autônomo (especialmente a atividade simpática) com diversas ações endócrinas na função da glândula tireoide, reprodução e crescimento.

Outro regulador da ingestão de alimentos e reservas de energia do corpo é o hormônio concentrador de melanina (MCH). Este neuropeptídeo aumenta a busca por alimentos e tecido adiposo antagonizando o efeito da saciedade do α -MSH a jusante da interação entre o α -MSH e o seu receptor MC4R. A provável importância desta molécula é demonstrada pelo fato de que se trata do único regulador cuja ablação knockout do gene efetivamente resulta em magreza.

Para manter a homeostase global da energia, o sistema também deve equilibrar a ingestão e o gasto específicos ao nutriente – por exemplo, a ingestão de carboidratos com a oxidação de carboidratos. Isto pode explicar um pouco da especificidade nas respostas dos neuropeptídeos e neurotransmissores às refeições. A serotonina produz saciedade depois da ingestão de glicose. Hormônios gastrintestinais como a colecistoquinina e o GLP-1 produzem saciedade por efeitos humorais, mas a sua produção local no encéfalo pode atuar na regulação de nutrientes e calorias. O recentemente descoberto hormônio grelina é um peptídeo acilado com potente atividade orexigênica que surge nas células das glândulas oxínticas no estômago. Em seres humanos, os níveis plasmáticos de grelina sobem nas 1 a 2 horas que precedem as refeições normais. Os níveis plasmáticos de grelina caem drasticamente para valores mínimos cerca de 1 hora depois da alimentação. A grelina parece estimular a ingestão de alimentos ao reagir com seu receptor em neurônios hipotalâmicos que expressam o NPY.

Pontos-Chave

1. As células produzem ATP para atender às suas necessidades energéticas. O ATP é produzido pela glicólise e pelo ciclo do TCA acoplado à fosforilação oxidativa.
2. As células podem oxidar carboidratos (principalmente na forma de glicose), AAs e AGLs para produzir ATP. Além disso, o fígado produz CCs, que são oxidados por outros tecidos para produzir energia durante o jejum.
3. Alguns tipos de células são limitados em relação aos substratos de energia que podem oxidar para produzir energia. Normalmente, o encéfalo é exclusivamente dependente da glicose para a produção de energia. Assim, a glicemia deve ser mantida acima de 60 mg/dL para a função normal do sistema nervoso autônomo e do SNC. Inversamente, níveis inadequadamente elevados de glicose (i. e., glicose em jejum > 100 mg/dL) promovem a glicotoxicidade e, assim, levam às complicações de longo prazo do diabetes.
4. O pâncreas endócrino produz os hormônios insulina, glucagon, somatostatina, gastrina e polipeptídeo pancreático.
5. A insulina é um hormônio anabólico que é secretado em tempos de disponibilidade excessiva de nutrientes. Ela possibilita que o corpo use os carboidratos como fonte de energia e para armazenar nutrientes.
6. Os principais estímulos à secreção de insulina são o aumento na glicose sérica e em alguns AAs. A ativação de receptores colinérgicos (muscarínicos) também aumenta a secreção de insulina, enquanto a ativação de receptores α_2 -adrenérgicos inibe a secreção de insulina. O trato gastrintestinal libera os hormônios incretinas, que estimulam a secreção de insulina pancreática. O GLP-1 é particularmente potente no aumento da estimulação da secreção de insulina estimulada pela glicose (SIEG). O GLP-1 é degradado pela dipeptidil peptidase (DPP)-4. Os análogos do GLP-1 resistentes à DPP-4 e os inibidores da DPP-4 são atualmente utilizados para aumentar a SIEG em pacientes com diabetes do tipo 2.

7. A insulina se liga ao receptor de insulina (InsR), que está ligado a várias vias que medeiam os efeitos metabólicos (Akt quinase) e os efeitos de crescimento (MAPK) da insulina.
8. Durante a fase digestória, a insulina atua no fígado promovendo o aprisionamento da glicose na forma de G6P. A insulina também aumenta a glicogênese, a glicólise e a lipogênese de novo (LDN) no fígado. A insulina inibe a gliconeogênese, a glicogenólise e a compilação de lipídeos em VLDL.
9. A insulina aumenta a captação de glicose mediada pela GLUT4 nos tecidos muscular e adiposo.
10. A insulina aumenta a glicogênese, glicólise e, na presença de excesso calórico, a lipogênese no músculo.
11. A insulina aumenta a glicólise e a produção de G3P nos adipócitos. A insulina induz a expressão da LPL e seu transporte para a superfície luminal das células endoteliais capilares. A insulina promove a captação e a ativação de AGLs e a esterificação de ácidos graxos acyl CoAs em G3P para formar TG, e diminui a atividade da lipase sensível a hormônios nos adipócitos.
12. A insulina aumenta a captação de AA e a síntese proteica no músculo esquelético, mas também essencialmente em todas as células-alvo da insulina. A sinalização da insulina/Akt quinase ativa o mTORC1 e o S6K para promover a síntese de proteínas ribossômicas e de proteínas envolvidas na translação do RNAm, bem como de outros tipos de proteínas. A insulina inibe a degradação proteossomal da proteína.
13. O glucagon é um hormônio contrarregulatório catabólico. Sua secreção aumenta durante os períodos de privação alimentar, e ele atua mobilizando reservas de nutrientes. Ele também mobiliza glicogênio, gordura e até mesmo proteínas.
14. O glucagon é liberado em resposta à diminuição na glicose sérica (e, portanto, diminuição da insulina) e ao aumento dos níveis séricos de AA e sinalização β -adrenérgica.
15. O glucagon se liga ao receptor para o glucagon, que está ligado às vias dependentes da PKA. O principal órgão-alvo do glucagon é o fígado. O glucagon incrementa a produção de glicose no fígado aumentando a glicogenólise e a gliconeogênese. Eleva ainda a β -oxidação de ácidos graxos e a cetogênese.
16. O glucagon regula o metabolismo hepático tanto pela regulação da expressão gênica quanto pelas vias pós-transcripcionais dependentes da PKA.
17. Os principais fatores contrarreguladores nos tecidos muscular e adiposo são o hormônio da medula adrenal epinefrina e o neurotransmissor simpático norepinefrina. Estes dois fatores agem via receptores β_2 e β_3 -adrenérgicos aumentando os níveis de AMPc. A epinefrina e a norepinefrina potencializam a glicogenólise e a oxidação de acil graxo no músculo, e aumentam a lipase sensível a hormônios no tecido adiposo.
18. O diabetes melito é classificado como do tipo 1 (DMT1) e do tipo 2 (DMT2). O DMT1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, e é necessária insulina exógena para o tratamento. O DMT2 pode ser ocasionado por diversos fatores, mas normalmente é caracterizado como uma resistência à insulina acoplada a algum grau de deficiência nas células beta. Os pacientes com DMT2 podem necessitar de insulina exógena em algum momento para manter os níveis séricos de glicose.
19. A DMT2 associada à obesidade atualmente ocorre em proporções epidêmicas em todo o mundo. É caracterizada pela resistência à insulina em decorrência de lipotoxicidade, hiperinsulinemia e citocinas inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo. O DMT2 frequentemente está associado à obesidade, resistência à insulina, hipertensão e doença arterial coronariana. Esta constelação de fatores de risco é chamada de síndrome metabólica.
20. Os principais sintomas do diabetes melito são hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de massa muscular, depleção de eletrólitos e cetoacidose (no DMT1).
21. As complicações de longo prazo do diabetes mal controlado são decorrentes do excesso de glicose intracelular (glicotoxicidade), especialmente na retina, nos rins e nos nervos periféricos. Isto leva a retinopatia, nefropatia e neuropatia.
22. O tecido adiposo tem uma função endócrina, especialmente em termos de homeostase energética. Os hormônios produzidos pelo tecido adiposo são a leptina e a adiponectina. A leptina atua no hipotálamo promovendo a saciedade.

Leituras Adicionais

- Bailey CJ, et al. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:350–359.
- Davidson JA, et al. Glucagon therapeutics: dawn of a new era for diabetes care. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; doi:10.1002/dmrr.2773; [Epub ahead of print].
- Font-Burgada J, et al. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab.* 2016;23:48–62.
- Klein MS, Shearer J. Metabolomics and type 2 diabetes: translating basic research into clinical application. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3898502; doi:10.1155/2016/3898502; [Epub 2015 Nov 9].
- Marion-Letellier R, et al. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:44–49.
- Pawlak M, et al. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015;62:720–733.

¹ N de T: Acredito ser a [Figura 39.7](#).

Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Descreva o pool de cálcio e fosfato séricos, incluindo as formas ionizadas, em complexo e ligados a proteínas. Descreva as faixas normais de concentração destes íons e as principais vias de influxo e efluxo.
2. Discuta o papel da glândula paratireoide na regulação do cálcio sérico e explique o papel do receptor/sensor de cálcio na regulação da secreção do paratormônio (PTH).
3. Descreva a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D, incluindo as fontes de precursores de vitamina D, os locais e os principais reguladores de hidroxilação da vitamina D, e o transporte dos metabólitos da vitamina D no sangue.
4. Relacione os órgãos-alvo do PTH e descreva seus efeitos sobre a mobilização e distribuição de cálcio e fosfato em cada um destes locais.
5. Relacione os órgãos-alvo e as principais ações da 1,25-di-hidroxivitamina D.
6. Discuta a regulação do metabolismo do fosfato pelo FGF23.
7. Preveja as respostas hormonais que seriam desencadeadas pelas variações do cálcio e do fosfato séricos ou por uma deficiência de vitamina D e discuta as consequências destas ações hormonais compensatórias.

O cálcio (Ca) e o fosfato são essenciais à vida humana porque desempenham papéis estruturais importantes nos tecidos duros (i. e., ossos e dentes) e papéis regulatórios importantes nas vias metabólica e de sinalização. Nos sistemas biológicos, o fosfato inorgânico (P_i) consiste em uma mistura de di-hidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$) e hidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$). As duas principais fontes de Ca e P_i circulantes são a dieta e o esqueleto (Fig. 40.1). Dois hormônios, 1,25-di-hidroxivitamina D (também chamada de calcitriol) e paratormônio (PTH), regulam a absorção intestinal de Ca e P_i e liberam Ca e P_i na circulação após a reabsorção óssea. Os principais processos para remoção de Ca e P_i do sangue são a excreção renal e a mineralização óssea (Fig. 40.1). A 1,25-di-hidroxivitamina D e o PTH regulam os dois processos. Outros hormônios e fatores de crescimento parácrinos também regulam a homeostasia de Ca e P_i .

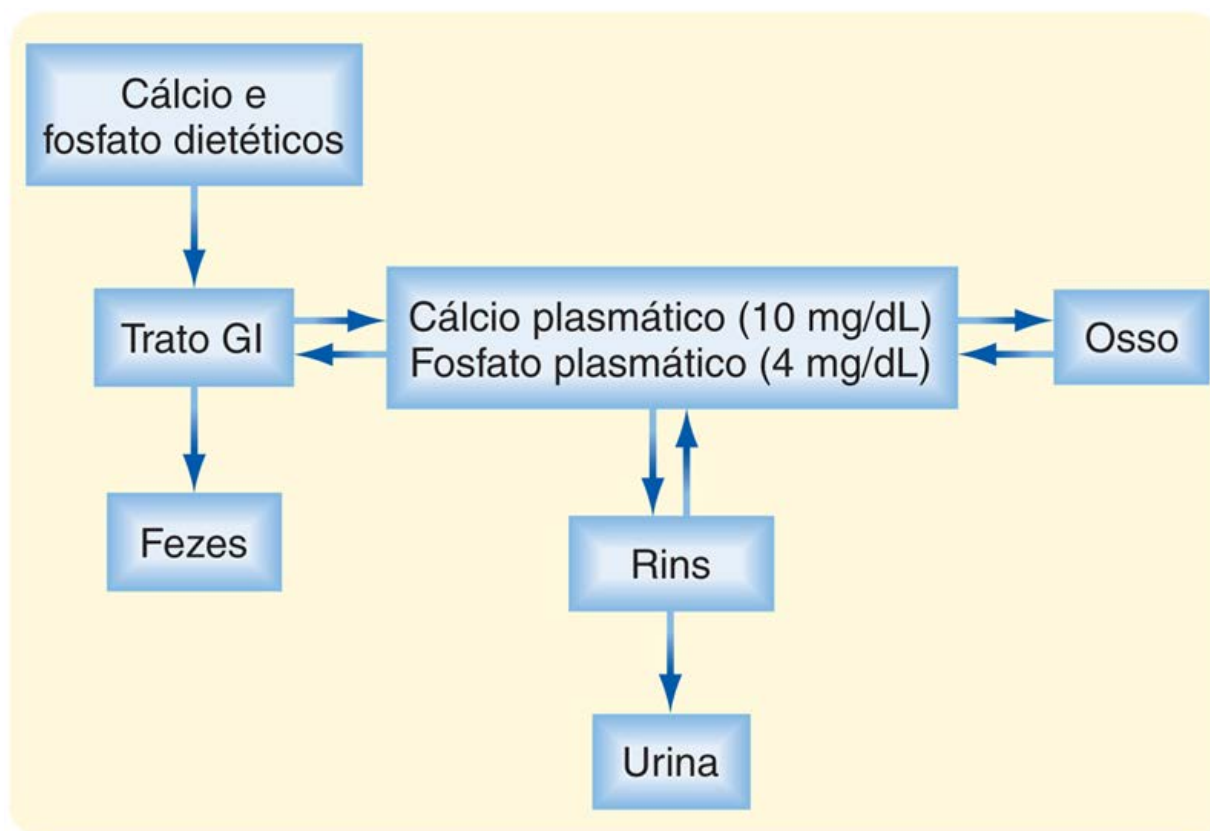


FIG. 40.1 Fluxo diário de Ca^{++} e de P_i .

Funções Cruciais do Cálcio e do Fósforo na Fisiologia Celular

O Ca é um elemento dietético essencial. Além da obtenção de Ca na dieta, os seres humanos possuem um amplo estoque (ou seja, > 1 kg) de Ca nos minerais ósseos, que pode ser recrutado para manter os níveis circulantes normais de Ca em momentos de restrição dietética e durante as maiores demandas da gravidez e da lactação. O Ca circulante existe em três formas (Tabela 40.1): Ca^{++} ionizado livre, Ca ligado a proteínas e Ca em complexo com ânions (p. ex., fosfatos, HCO_3^- , citrato). A forma ionizada representa aproximadamente 50% do Ca circulante. Uma vez que é fundamental para várias funções celulares, a concentração de cálcio iônico, $[\text{Ca}^{++}]$, é rigorosamente controlada tanto nos compartimentos extracelulares quanto intracelulares. O Ca^{++} circulante está sob controle hormonal direto e normalmente é mantido em uma faixa relativamente estreita. Uma quantidade muito pequena de cálcio (hipocalcemia; cálcio sérico total < 8,7 mg/dL [2,2 mM]) ou Ca em excesso (hipercalcemia; Ca sérico total > 10,4 mg/dL [2,6 mM]) no sangue podem provocar uma ampla gama de alterações fisiopatológicas, como disfunção neuromuscular, disfunção do sistema nervoso central, insuficiência renal, calcificação de tecidos moles e doenças musculares esqueléticas.

Tabela 40.1

Formas do Ca e do P_i no Plasma

Íon	mg/dL	Ionizada	Ligada a proteína	Em complexo
Ca	8,5–10,2	50%	45%	5%
P_i	3–4,5	84%	10%	6%

De Kaoeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2007.

O Ca^{++} é ligado (i.e., complexado) a vários ânions no plasma, incluindo HCO_3^- , citrato e SO_4^{2-} . O P_i forma complexos com vários cátions, incluindo Na^+ e K^+ .

O P_i também é um elemento dietético essencial e é armazenado em grandes quantidades em minerais. A maior parte do P_i circulante está na forma ionizada livre, mas parte do P_i (< 20%) circula como uma forma ligada a proteínas ou em complexo com cátions (Tabela 40.1). Uma vez que tecidos moles contêm 10 vezes mais P_i que Ca, uma lesão tissular (p. ex., lesão por esmagamento com morte maciça de células musculares) pode provocar hiperfosfatemia, na qual a maior quantidade de P_i forma complexos com Ca^{++} e causa hipocalcemia aguda.

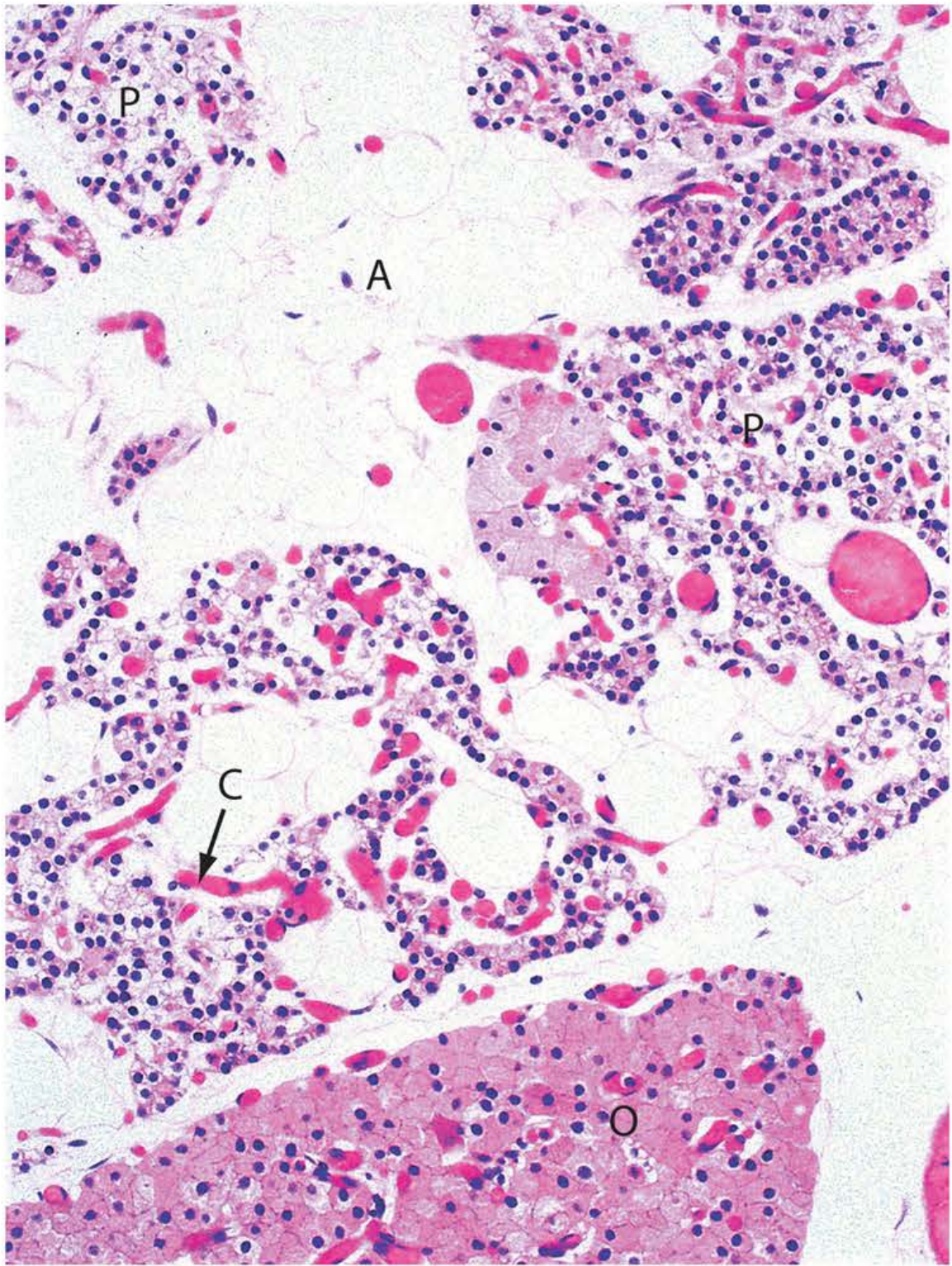
O P_i é um componente intracelular essencial. Na verdade, ele forma as ligações de fosfato de alta energia do trifosfato de adenosina (ATP), que mantém a vida. A fosforilação e a desfosforilação de proteínas, lipídeos, segundos mensageiros e cofatores são etapas regulatórias centrais em várias vias metabólicas e de sinalização, e o fosfato também compõe a estrutura dos ácidos nucleicos.

Regulação Fisiológica do Cálcio e do Fosfato: Paratormônio e 1,25-Di-Hidroxivitamina D

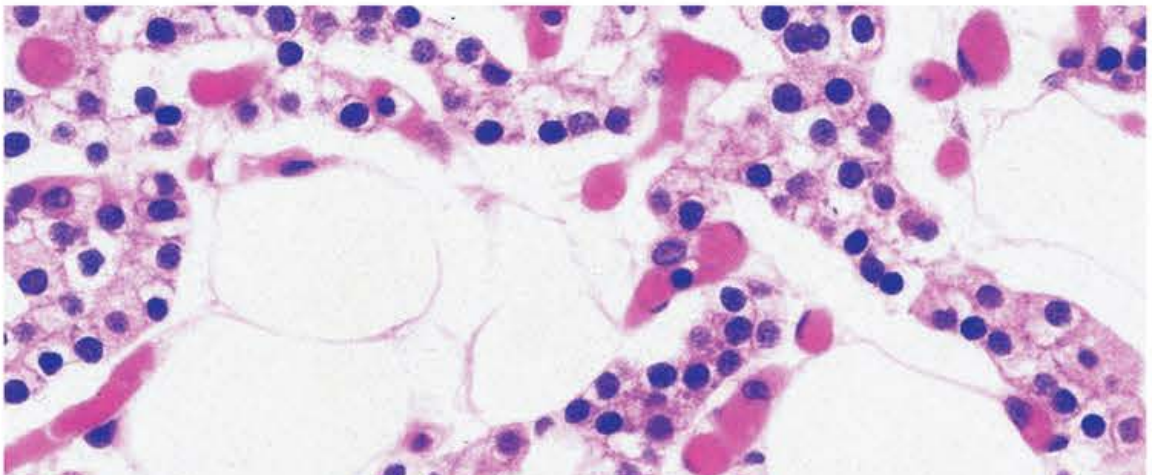
O PTH e a 1,25-di-hidroxivitamina D são os dois hormônios fisiologicamente mais importantes dedicados à manutenção dos níveis sanguíneos normais de Ca e P_i em seres humanos. Como tal, são referidos como hormônios calciotrópicos. A estrutura, síntese e secreção destes dois hormônios e seus receptores serão discutidas primeiro. Na próxima seção, são discutidas detalhadamente as ações do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D sobre os três principais locais de homeostasia de Ca/ P_i (i. e., intestinos, ossos e rins).

Glândulas Paratireoides

O tipo celular predominante no parênquima da glândula paratireoide é a célula principal ([Fig. 40.2](#)).



A



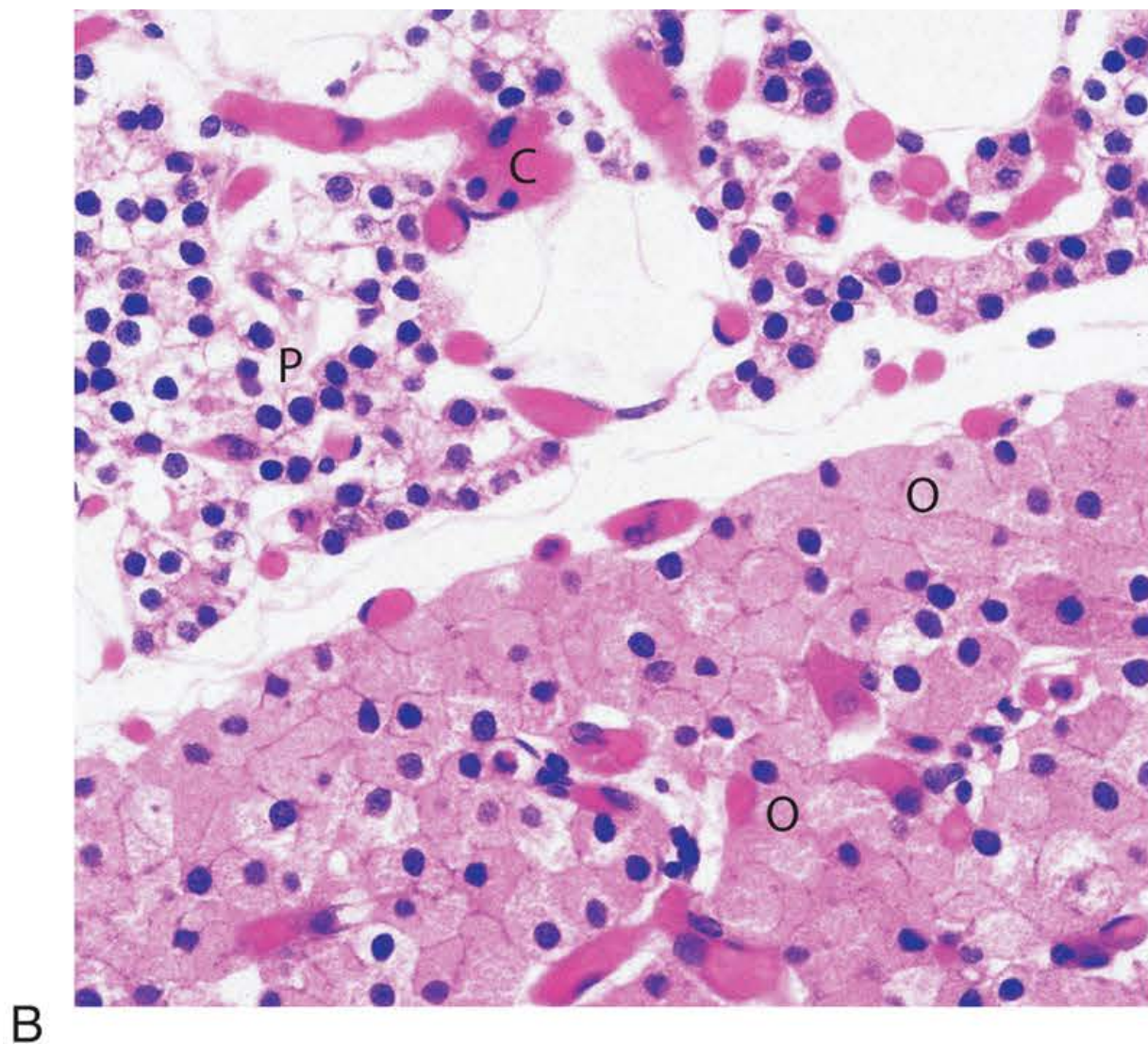


FIG. 40.2 A e B, Histologia das glândulas paratireoides. A, tecido adiposo no interior das glândulas paratireoides; C, capilares; O, células oxífilas; P, células principais. (De Young B et al. *Wheater's Functional Histology*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Paratormônio

O PTH é o principal hormônio que protege contra a hipocalcemia. Os principais alvos do PTH são os ossos e os rins. O PTH também atua em uma alça direta de alimentação positiva estimulando a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D.

Estrutura, Síntese e Secreção

O PTH é secretado como um polipeptídeo de 84 aminoácidos e é sintetizado como pré-pró-PTH, que é processado proteoliticamente até pró-PTH no retículo endoplasmático e depois até PTH no complexo de Golgi e nas vesículas secretoras. O PTH tem meia-vida curta na circulação (2 minutos), o que é compatível com seu papel na regulação de cálcio plasmático de minuto a minuto.

Receptor do Paratormônio

Uma vez que o receptor de PTH também se liga ao peptídeo relacionado ao PTH (PTHrP), ele geralmente é referido como o receptor de PTH/PTHrP. O receptor de PTH/PTHrP é expresso em osteoblastos nos ossos e nos túbulos proximais e distais dos rins, e é o receptor que medeia as ações sistêmicas do PTH. Contudo, o receptor de PTH/PTHrP também é expresso em muitos órgãos em desenvolvimento nos quais o PTHrP tem funções parácrinas importantes. Um exemplo é a regulação da proliferação de condrócitos na placa de crescimento durante o crescimento ósseo endocrondral.

Vitamina D

A vitamina D é um pró-hormônio que sofre duas sucessivas reações de hidroxilação para se transformar na forma ativa conhecida como 1,25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol (Fig. 40.5). Este hormônio tem um papel fundamental na absorção de Ca e, em menor grau, na absorção de P_i pelo intestino delgado. Também regula a remodelagem óssea e a reabsorção renal de Ca e P_i .



Ao nível celular

A $[Ca^{++}]$ extracelular é detectada pela célula principal da paratireoide por meio de um receptor/sensor de cálcio (CaSR) na membrana plasmática. O sinal primário que estimula a secreção de PTH é uma diminuição da $[Ca^{++}]$ circulante (Fig. 40.3). Inversamente, maiores quantidades de Ca^{++} extracelular ligam-se ao CaSR e estimulam vias de sinalização que reprimem a secreção de PTH. Embora o CaSR se ligue ao Ca^{++} extracelular com uma afinidade relativamente baixa, o CaSR é extremamente sensível a alterações mínimas na $[Ca^{++}]$ extracelular. A relação entre $[Ca^{++}]$ e a taxa de secreção de PTH é descrita por uma curva sigmoideal inversa e íngreme. Uma diferença de 0,2 mM na $[Ca^{++}]$ sanguínea abrange toda a variação da curva, alterando a secreção de PTH do nível basal (5% do máximo) até o nível máximo (Fig. 40.4). O “ponto de ajuste” (“set point”) no estado de equilíbrio varia entre os indivíduos, mas tipicamente está situado abaixo do ponto médio da curva (i. e., metade da secreção máxima de PTH). Portanto, o CaSR é um regulador rápido, potente e contínuo da produção de PTH em resposta às flutuações sutis da $[Ca^{++}]$.

Além de inibir a secreção de PTH, a ativação do CaSR também promove a degradação do PTH armazenado nas células principais da paratireoide. Como resultado, fragmentos carboxiterminais biologicamente inativos de PTH são secretados pela paratireoide e também são produzidos pelo metabolismo periférico de PTH no fígado e nos rins. Portanto, os ensaios atuais com PTH utilizam dois anticorpos que reconhecem os epítomos das duas extremidades da molécula para quantificar com precisão o PTH[1-84] intacto.

Durante um período de tempo mais longo, a produção de PTH também é regulada no nível da estabilidade do RNAm e da transcrição gênica (Fig. 40.3). Uma diminuição da $[Ca^{++}]$ provoca a produção de proteínas que se ligam à região 3 não traduzida do RNAm de PTH, estabilizando-o e provocando maior transcrição de PTH. A transcrição do gene PTH é reprimida pela 1,25-di-hidroxivitamina D em uma alça de retroalimentação negativa (ação por elementos de resposta à vitamina D – veja a seguir). A capacidade de controle da expressão gênica de PTH pela 1,25-di-hidroxivitamina D é reforçada pela suprarregulação coordenada da expressão do gene CASR por elementos positivamente responsivos à vitamina D na região promotora do gene CASR (Fig. 40.3). Contudo, deve-se observar que, durante um desafio hipocalcêmico, a diminuição da $[Ca^{++}]$ supera o efeito inibitório de 1,25-di-hidroxivitamina D sobre a transcrição de PTH, permitindo que estes dois hormônios sejam elevados simultaneamente.

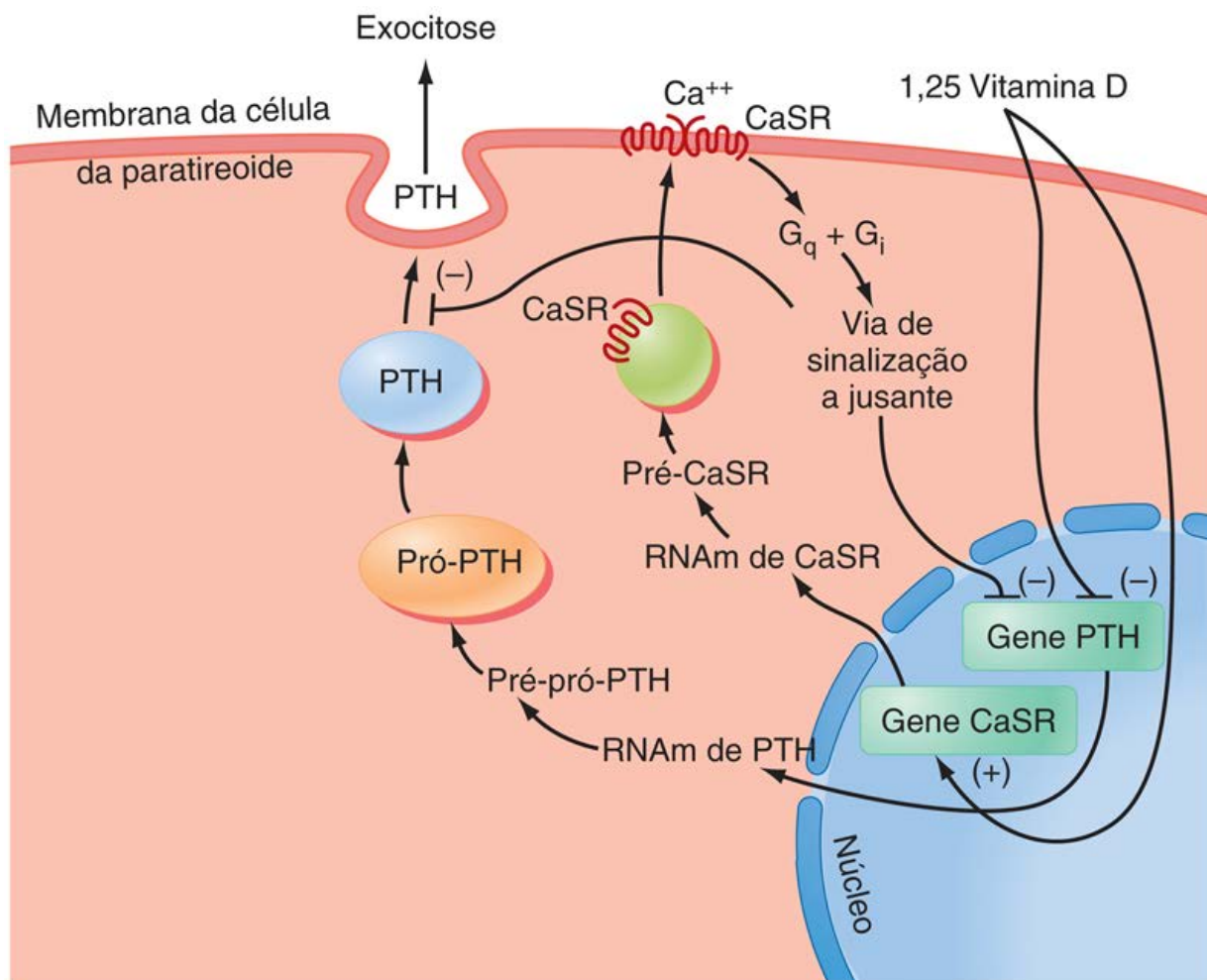


FIG. 40.3 Regulação da expressão e secreção do gene PTH. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

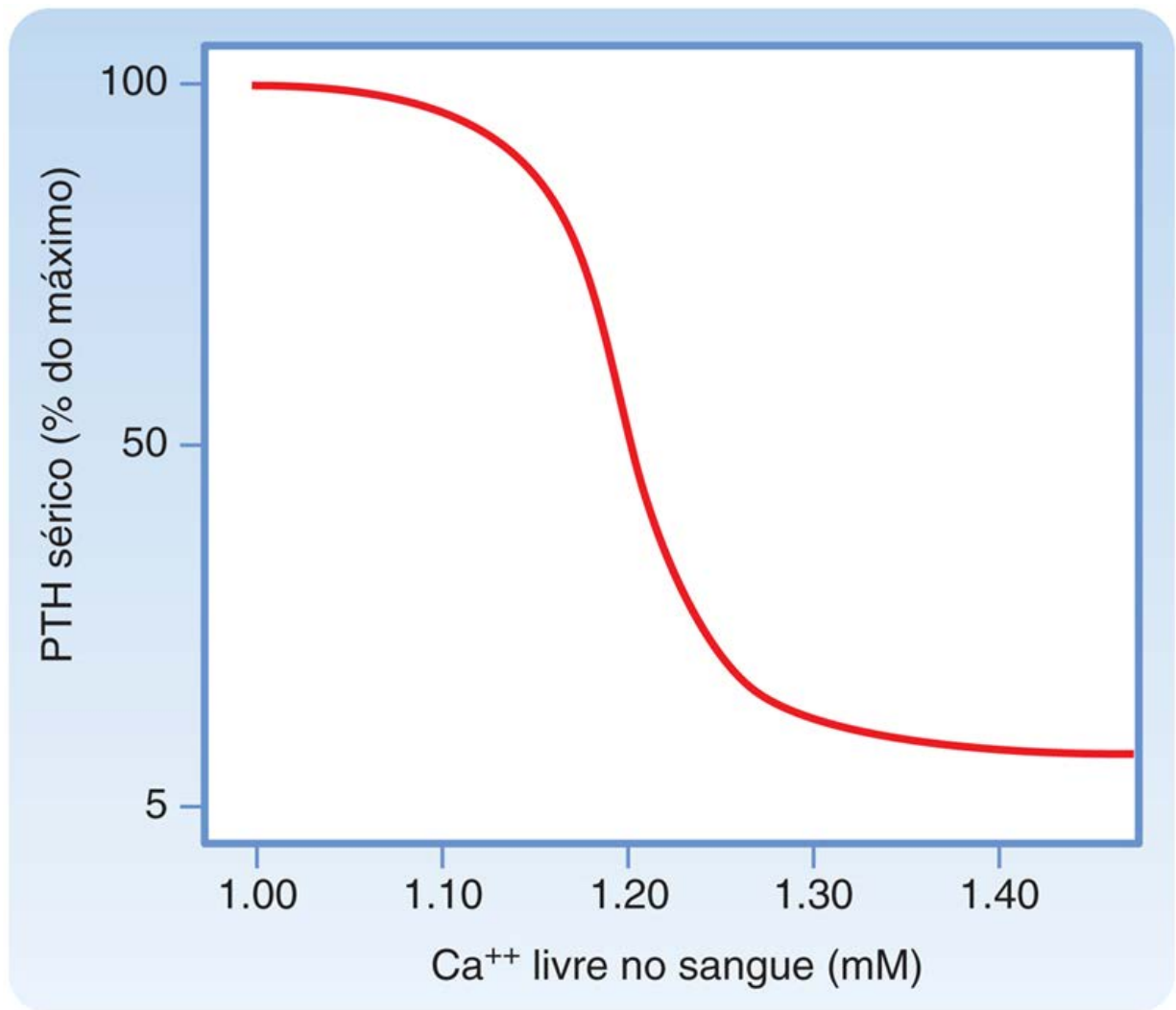
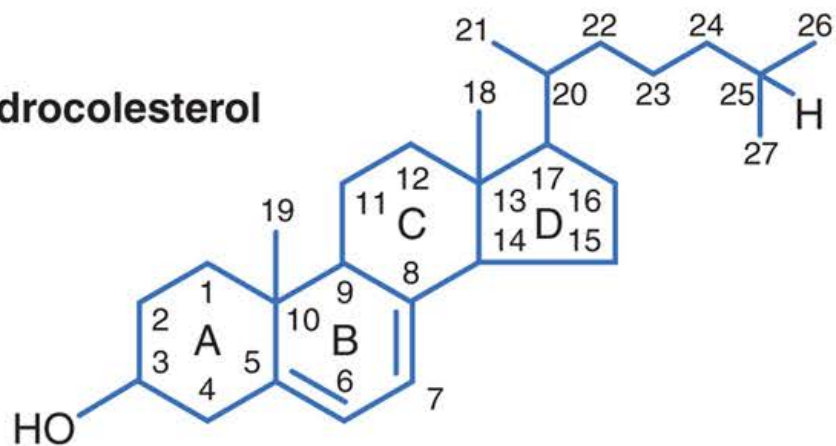


FIG. 40.4 Relações sigmoidais entre a $[\text{Ca}^{++}]$ sérica e o PTH sérico que refletem a taxa de secreção de PTH. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

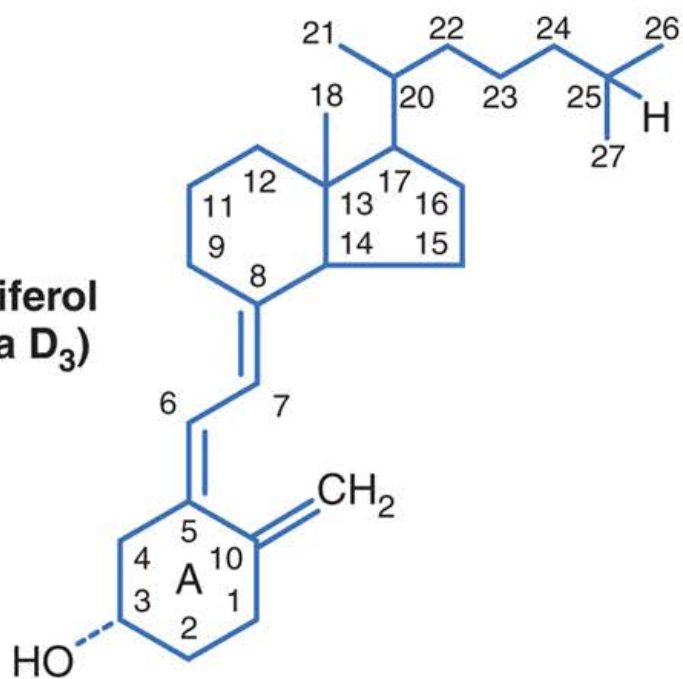
7-deidrocolesterol



Pele

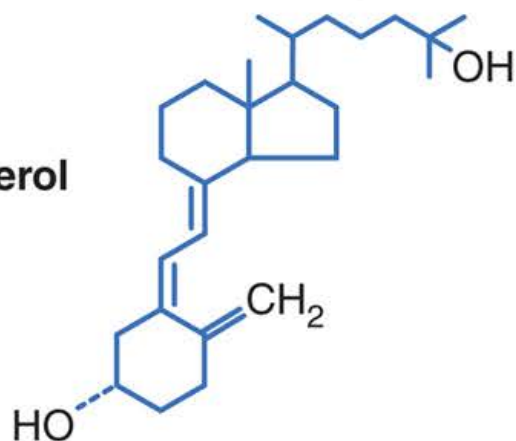
Luz

Colecalciferol (vitamina D₃)



Fígado

25-hidroxicolecalciferol (25-OHD₃)



Rim

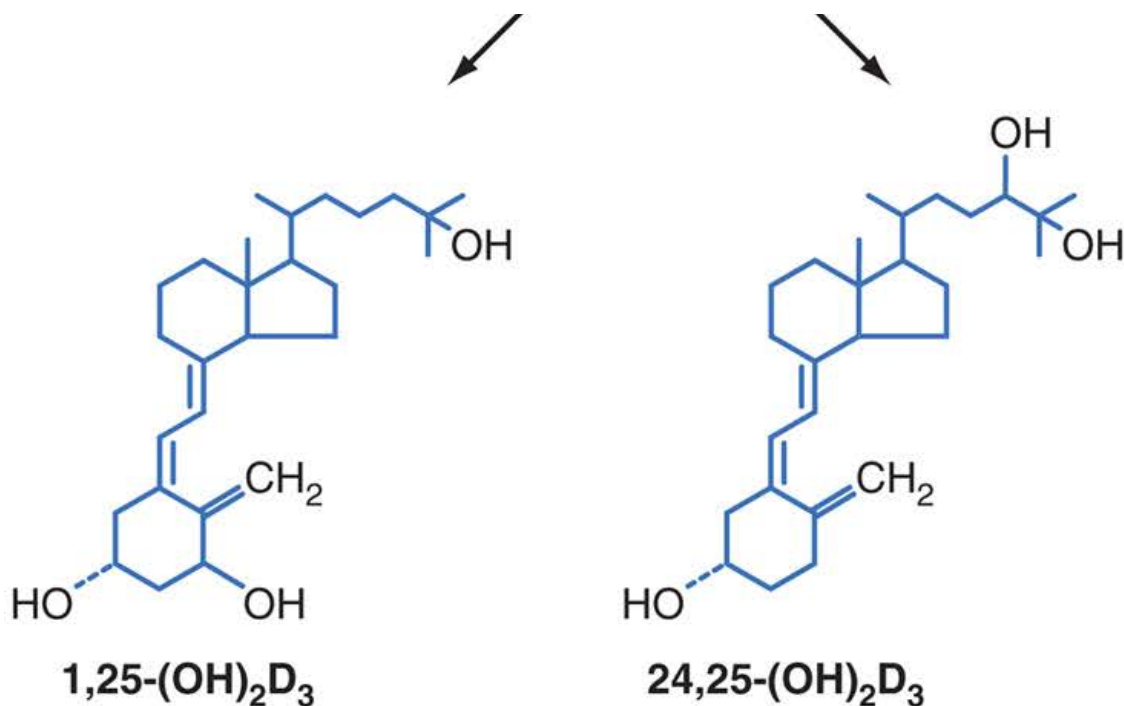


FIG. 40.5 Biossíntese da 1,25-di-hidroxivitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)



Na clínica

Os pacientes com hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) benigna são heterozigotos para mutações inativadoras do CaSR. Nestes pacientes, devido à perda completa ou parcial de um alelo do CaSR, são necessários maiores níveis da $[Ca^{++}]$ para suprimir a secreção de PTH. Isto provoca uma elevação do ponto de ajuste da $[Ca^{++}]$ para secreção de PTH, o que explica a hipercalcemia. O CaSR também é expresso no ramo ascendente espesso do túbulo renal, onde normalmente inibe a reabsorção de Ca^{++} quando ocorre elevação de Ca^{++} no sangue. A hipocalciúria na presença de hipercalcemia na HHF é decorrente da menor capacidade do CaSR de detectar uma elevação da $[Ca^{++}]$ sanguínea e responder nos rins com um aumento da excreção de Ca.



Ao nível celular

O peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) é um hormônio parácrino peptídico produzido por vários tecidos adultos (pele, cabelo, mamas), onde pode regular a proliferação e a diferenciação. Também tem um papel no relaxamento dos músculos lisos em resposta à distensão de vasos sanguíneos, útero e bexiga. Durante a lactação, o PTHrP promove reabsorção óssea materna e o transporte de cálcio para o leite. Durante o desenvolvimento, o PTHrP regula o transporte de cálcio pela placenta, e é um regulador essencial na proliferação e diferenciação de condrócitos na placa de crescimento de ossos longos. Os 30 aminoácidos da terminação N de PTHrP apresentam uma homologia estrutural significativa com o PTH. O PTHrP não é regulado pelo Ca^{++} circulante e normalmente não tem papel na homeostasia de Ca/P em adultos. Contudo, alguns tumores secretam altos níveis de PTHrP, causando a hipercalcemia da malignidade e sintomas que lembram o hiperparatireoidismo.

Estrutura, Síntese e Transporte dos Metabólitos Ativos da Vitamina D

A vitamina D_3 (também chamada colecalciferol) é sintetizada pela conversão de 7-deidrocolesterol pela luz ultravioleta B (UVB) nas camadas mais basais da pele (Fig. 40.6). Quimicamente, a vitamina D_3 é um secosteroide, onde um dos anéis de colesterol é aberto (Fig. 40.5). A vitamina D_2 (ergocalciferol) é produzida em plantas. A vitamina D_3 e, em menor grau, a vitamina D_2 são absorvidas na dieta e são igualmente efetivas após a conversão em formas hidroxiladas ativas. O equilíbrio entre a vitamina D_3 sintetizada por via endógena dependente de UVB e a absorção de formas dietéticas de vitamina D torna-se importante em algumas situações. Os indivíduos com maior teor de melanina na pele que vivem em maiores latitudes convertem menos 7-deidrocolesterol em vitamina D_3 e, por isso, são mais dependentes de suplementos da vitamina ou fontes dietéticas de vitamina D (naturais ou fortificadas; p. ex., leite). Os pacientes idosos internados que

permanecem em ambientes fechados e evitam laticínios apresentam um risco especial para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D.

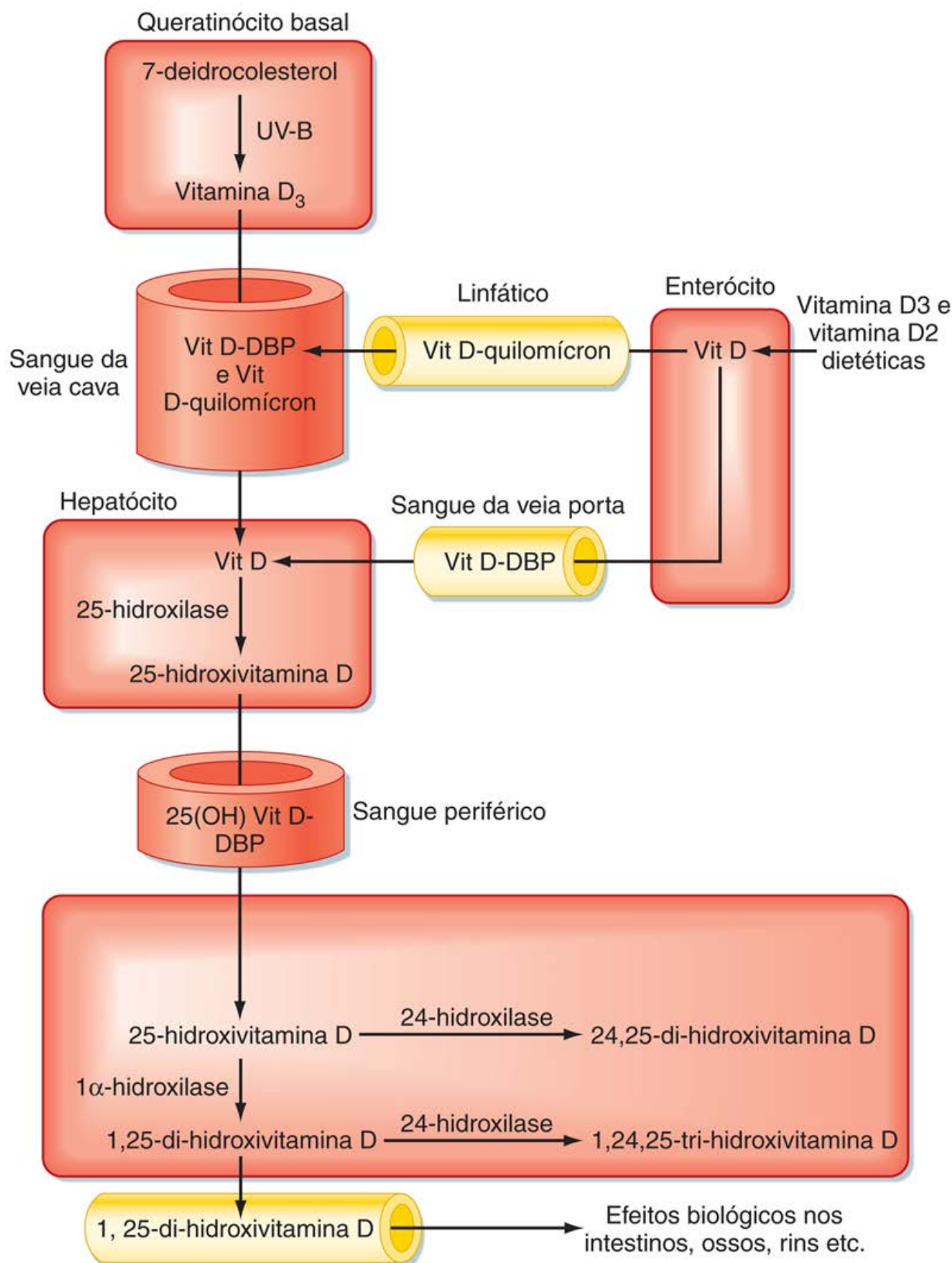


FIG. 40.6 Metabolismo da vitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

A vitamina D é transportada no sangue da pele para o fígado. A vitamina D dietética atinge o fígado diretamente pelo transporte na circulação portal e indiretamente por quilomícrons (Fig. 40.6). No fígado, a vitamina D é hidroxilada na posição do carbono 25 para produzir 25-hidroxivitamina D. A 25-hidroxilase hepática é expressa de modo constitutivo e não regulada. Por isso, os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D refletem a quantidade do precursor disponível para 25-hidroxilação. Por esse motivo e devido à sua meia-vida relativamente longa na circulação (2-3 semanas), a medição dos níveis de 25-hidroxivitamina D é usada para avaliar a oferta de vitamina D.

A 25-hidroxitamina D sofre uma hidroxilação subsequente no túbulo proximal dos rins (Figs. 40.5 e 40.6). A hidroxilação na posição 1 α gera 1,25-di-hidroxitamina D, a forma mais ativa da vitamina D. A hidroxilação na posição 24 gera 24,25-di--hidroxivitamina D, que não tem um papel biológico importante e serve como uma via de inativação.

A 1 α -hidroxilase renal é rigorosamente regulada por vários fatores (Fig. 40.7). O PTH e a hipofosfatemia são os principais indutores da atividade de 1 α -hidroxilase, resultando em maiores níveis de 1,25-di-hidroxitamina D. Inversamente, a [Ca⁺⁺] e a 1,25-di-hidroxitamina D, o produto da reação enzimática, inibem essa ação. O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) 23, um regulador importante do metabolismo de P_i (veja adiante), também reprime a atividade da 1 α -hidroxilase; uma redução dos níveis de FGF23 provavelmente medeia, pelo menos em parte, o efeito da hipofosfatemia sobre a produção de 1,25-di--hidroxivitamina D.

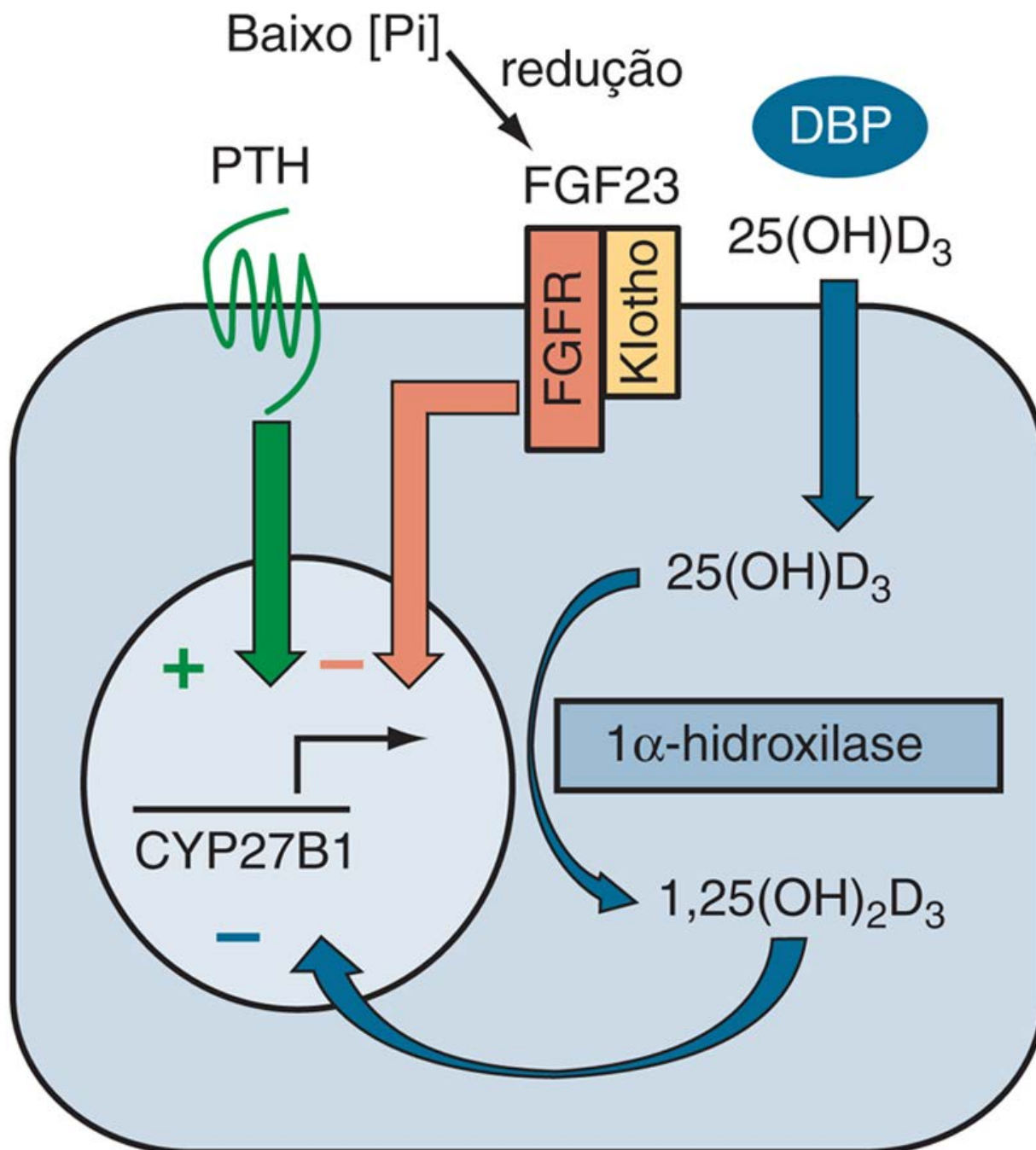


FIG. 40.7 Regulação da expressão do gene de 1 α -hidroxilase (CYP27B1) no túbulo proximal mostrando a estimulação pelo PTH e a inibição pelo FGF23 e pela 1,25-di-hidroxitamina D. A hipofosfatemia provavelmente estimula a 1 α -hidroxilase, reduzindo, ao menos em parte, os níveis de FGF23.

A vitamina D e seus metabólitos circulam no sangue ligados principalmente à proteína de ligação à vitamina D (DBP). A DBP é uma glicoproteína sérica que é sintetizada pelo fígado. A DBP liga-se a mais de 85% da 1,25-hidroxitamina D e da 24,25-di-hidroxitamina D. Devido à ligação a outras proteínas, apenas 0,4% da 1,25-di-hidroxitamina D circula como hormônio livre. A DBP transporta a vitamina D altamente lipofílica no sangue e fornece um reservatório de vitamina D que protege contra a deficiência de vitamina D.

Receptor de 1,25-Di-Hidroxitamina D

A 1,25-di-hidroxitamina D exerce suas ações principalmente pela ligação ao receptor de vitamina D (VDR) nuclear, que é um membro da família dos receptores hormonais nucleares. O VDR é um fator de transcrição dependente de ligante que se liga a sequências de DNA correspondentes (elementos de resposta à vitamina D) como um heterodímero com o receptor de retinoide X (RXR). Portanto, a ação primária da 1,25-di-hidroxitamina D é regular a expressão gênica em seus tecidos-alvo, tais como o intestino delgado, os ossos, os rins e a glândula paratireoide.

As ações genômicas de 1,25-di-hidroxitamina D mediadas pelo VDR ocorrem ao longo de um período de horas a dias. A 1,25-di-hidroxitamina D também tem efeitos rápidos (segundos a minutos). Por exemplo, a 1,25-di-hidroxitamina D induz rapidamente a absorção de Ca^{++} no duodeno. O VDR também é expresso na membrana plasmática das células e está ligado às vias de sinalização rápida (p. ex., proteínas G, fosfatidilinositol-3'-quinase). A modelagem molecular atual levou ao desenvolvimento de ligantes que se ligam especificamente ao VDR nuclear versus o VDR localizado na membrana, abrindo o caminho para o tratamento seletivo de distúrbios relacionados às ações rápidas versus lentas da 1,25-di-hidroxitamina D usando análogos sintéticos da vitamina D.

Regulação da $[\text{Ca}^{++}]$ e da $[\text{P}_i]$ pelo Intestino Delgado e pelo Osso

Uma visão geral da regulação da $[\text{Ca}^{++}]$ e da $[\text{P}_i]$ pela ação do PTH e da 1,25-di-hidroxitamina D sobre o intestino delgado, ossos e paratireoides está resumida na [Tabela 40.2](#) e nos parágrafos a seguir. Para conhecer os detalhes sobre a manejo renal do Ca^{++} , consulte o [Capítulo 36](#).

Tabela 40.2

Ações do PTH e da 1,25-Di-Hidroxitamina D sobre a Homeostasia de $\text{Ca}^{++}/\text{P}_i$

	Intestino Delgado	Osso	Rim	Glândula Paratireoide
PTH	Nenhuma ação direta	PTH intermitente promove formação osteoblástica de osso. Regula M-CSF, RANKL, OPG nos osteoblastos. Níveis altos crônicos promovem reabsorção óssea osteoclástica, liberação de Ca^{++} e P_i do osso.	Estimula a atividade da 1α -hidroxilase. Estimula a reabsorção de Ca^{++} no segmento ascendente espesso da alça de Henle e no túbulo distal. Inibe a reabsorção de P_i no túbulo proximal (inibe NPT2a).	Nenhuma ação direta
1,25-di-hidroxitamina D	Aumenta a absorção de Ca^{++} aumentando a expressão de TRPV, calbindina e PMCA. Aumenta modestamente a absorção de P_i .	Regula a diferenciação de osteoclastos por meio da expressão de RANKL nos osteoblastos. Mantém $[\text{Ca}^{++}]$ e $[\text{P}_i]$ para favorecer a mineralização óssea.	Favorece ações sobre a reabsorção de Ca^{++} por meio da expressão de calbindina. Promove a reabsorção de P_i pelos néfrons proximais (estimula a expressão de NPT2a).	Inibe diretamente a expressão do gene PTH (retroalimentação negativa). Estimula diretamente a expressão do gene CASR.

CASR, receptor/sensor de cálcio; M-CSF, fator estimulante de colônia de monócitos; NPT2, cotransportador de Na^+/P_i ; OPG, osteoprotegerina; PTH, paratormônio; RANKL, receptor ativador do fator nuclear $\kappa\text{-B}$.



Ao nível celular

A calcitonina é um hormônio peptídico produzido pelas células medulares, ou células C, da glândula tireoide. A secreção de calcitonina é regulada positivamente pela $[Ca^{++}]$ sérica por meio do CaSR. O receptor de calcitonina é expresso em osteoclastos, onde a calcitonina age rápida e diretamente para inibir a reabsorção óssea. Contudo, em seres humanos, a calcitonina não parece ter um papel importante na regulação do Ca sérico. Confirmando este conceito, sabe-se que a produção de calcitonina em excesso ou a ausência completa de calcitonina (p. ex., após uma tireoidectomia) não altera os níveis de Ca sérico. Formas mais potentes do hormônio (p. ex., calcitonina de salmão) são usadas terapêuticamente como antirreabsorvivo no tratamento da doença de Paget (caracterizada por reabsorção óssea osteoclástica excessiva) e na osteoporose. A calcitonina também é um marcador histoquímico útil do câncer medular da tireoide.

Transporte de Ca^{++} e P_i pelo Intestino Delgado

A ingestão dietética de Ca pode variar muito entre os indivíduos e de um dia para o outro. Supondo uma ingestão de 1.000 mg (RDA para idades entre 19-50 anos), tipicamente seriam absorvidos 350 mg, contrabalançados por 150 mg secretados pelo intestino, totalizando uma ingestão líquida de 200 mg. A maior parte da absorção do Ca^{++} ocorre no intestino delgado proximal. É importante observar que a absorção de Ca^{++} é estimulada pela 1,25-di-hidroxivitamina D; portanto, a absorção é mais eficiente em situações de declínio dietético de Ca^{++} .

O Ca^{++} é absorvido no duodeno e no jejuno por uma via transcelular regulada tanto por Ca^{++} quanto por hormônios, e também por uma via paracelular passiva. A via transcelular da absorção de Ca^{++} está resumida na [Figura 40.8](#). O movimento do Ca^{++} do lúmen gastrointestinal para o enterócito, que é determinado por gradientes químicos e elétricos, ocorre por canais de cálcio apicais chamados TRPV5 e TRPV6. Uma vez no interior das células, os íons Ca^{++} ligam-se à calbindina- D_{9K} , que mantém uma baixa $[Ca^{++}]$ citoplasmática, preservando o gradiente transluminal de Ca^{++} favorável na membrana. A calbindina- D_{9K} também tem um papel no transporte apical-basolateral de Ca^{++} , que ocorre pela membrana basolateral contra um gradiente eletroquímico por meio da enzima cálcio ATPase de membrana plasmática (PMCA). O trocador de Na^+/Ca^{++} (NCX) também contribui para o transporte de Ca^{++} para fora do enterócito. A 1,25-di-hidroxivitamina D estimula a expressão de todos os componentes envolvidos na absorção de Ca^{++} pelo intestino delgado.

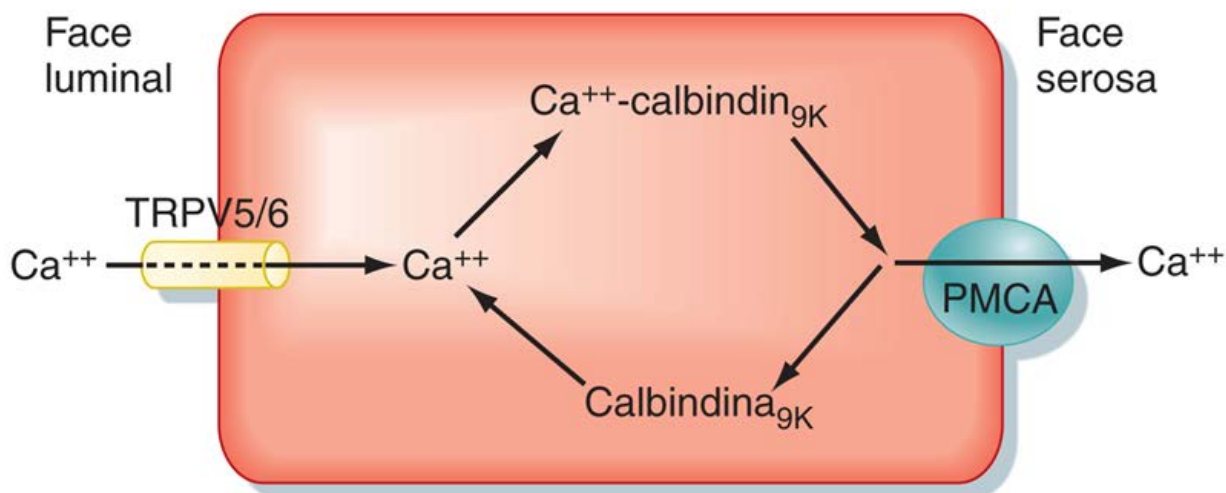


FIG. 40.8 Absorção intestinal de Ca^{++} pela via transcelular. (Modificado de Porterfield SP, White BA. *Endocrine Physiology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

A fração de P_i dietético absorvido pelo jejuno permanece relativamente constante em aproximadamente 70% e está sob um controle hormonal menor pela 1,25-di-hidroxivitamina D. O processo limitante na absorção transcelular de P_i é o transporte pela borda em escova apical, que é mediado pelo cotransportador de Na^+/P_i (NPT2).

Ca^{++} e P_i no Osso

O osso armazena grandes quantidades de Ca e P_i . Nos adultos, quando a massa óssea máxima é atingida, o esqueleto é remodelado constantemente pelas atividades coordenadas das células ósseas. Os processos de formação óssea e de reabsorção óssea estão equilibrados em indivíduos saudáveis, fisicamente ativos e bem nutridos. De cada 1 kg de Ca imobilizado no osso, aproximadamente 500 mg (i. e., 0,5%) são mobilizados dos ossos e depositados neles a cada dia. Contudo, o processo de remodelagem óssea pode ser modulado para fornecer um ganho ou perda líquida de Ca^{++} e P_i no

sangue e é sensível à atividade física (carga), dieta, idade e regulação hormonal. Uma vez que a integridade do osso é absolutamente dependente de Ca e P_i , a desregulação crônica destes íons ou dos hormônios que os regulam produz alterações patológicas no osso.

Fisiologia do Osso

Os processos dos padrões de formação, crescimento e remodelagem do esqueleto são complexos e estão além do escopo deste capítulo. Serão discutidos os principais elementos necessários para a compreensão do papel do osso adulto na regulação hormonal do metabolismo do Ca e do P_i .

Nos adultos, a remodelagem óssea envolve a (1) destruição do osso submetido a fadiga ou microlesões com liberação de Ca^{++} , P_i e fragmentos hidrolisados da matriz óssea para o sangue, e a (2) síntese de osteoide (matriz óssea que ainda será mineralizada) no local de reabsorção, seguida pela mineralização controlada do osteoide por Ca^{++} e P_i para formar um novo osso. A remodelagem óssea ocorre continuamente em cerca de 2 milhões de locais diferentes em todo o esqueleto por grupos de células ósseas conhecidas como unidades multicelulares básicas (UMB).

As células envolvidas na remodelagem óssea são divididas em duas classes principais: células que formam os ossos (osteoblastos) e células que destroem ou reabsorvem os ossos (osteoclastos). O processo de remodelagem óssea é altamente integrado (Fig. 40.9). As células da linhagem de osteoblastos expressam fatores que induzem a diferenciação de osteoclastos a partir de progenitores da linhagem monocitária/macrofágica e também promovem a função dos osteoclastos maduros. Os osteoblastos liberam o fator estimulante de colônia de monócitos (M-CSF), que expande e diferencia os progenitores hematopoiéticos iniciais (CFU-GM) em pré-osteoclastos que expressam um receptor de superfície celular chamado RANK (receptor ativador do fator nuclear $[\text{NF}]-\kappa\text{B}$). As células da linhagem de osteoblastos exibem um ligante de RANK (RANKL) em sua superfície celular. O RANKL liga-se então ao RANK nos pré-osteoclastos e induz a osteoclastogênese. Este processo envolve a fusão de vários precursores de osteoclastos, originando um grande osteoclasto multinucleado. O perímetro da membrana do osteoclasto voltada para o osso mineralizado adere-se firmemente ao osso e veda a área de contato osteoclasto-osso (Fig. 40.9). A região vedada forma uma membrana com grandes invaginações chamada de borda ondulada, a partir da qual HCl e enzimas lisossômicas hidrolíticas são secretados. O microambiente rico em enzimas ácidas abaixo do osteoclasto dissolve o mineral ósseo, consequentemente liberando Ca^{++} e P_i para o sangue, e também degrada a matriz óssea. Existe um outro componente inibidor do sistema RANK/RANKL. As células da linhagem de osteoblastos também produzem um fator solúvel chamado de osteoprotegerina (OPG), que atua como um receptor chamariz para o RANKL e inibe a diferenciação e a função dos osteoclastos (Fig. 40.9). Portanto, o equilíbrio entre RANKL e a expressão de OPG por osteoblastos determina a magnitude da diferenciação de osteoclastos e da reabsorção óssea.

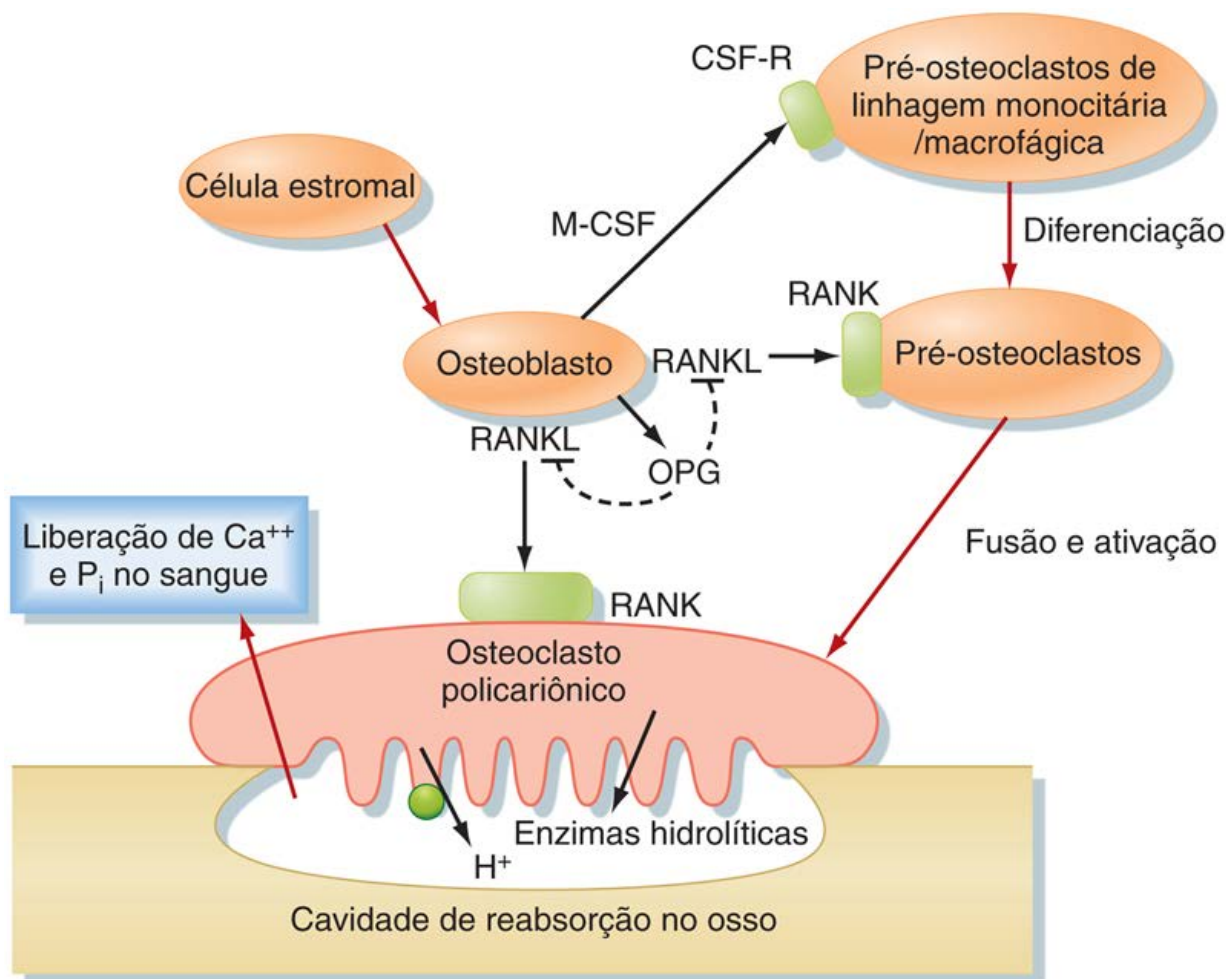


FIG. 40.9 Regulação osteoblástica da diferenciação e função de osteoclastos. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

Após a reabsorção óssea na UMB, existe uma breve fase de inversão e então os osteoblastos adjacentes migram para a área reabsorvida e começam a depositar osteoide. Vários componentes do osteoide (pirofosfato, fosfatase alcalina, glicoproteínas específicas) promovem uma mineralização lenta e controlada, um processo que remove Ca^{++} e P_i do sangue. Conforme os osteoblastos são cercados e ficam aprisionados no osso, eles se transformam em osteócitos, que ficam situados em pequenos espaços chamados lacunas. Os osteócitos permanecem interconectados por processos celulares no interior dos canalículos e formam junções comunicantes com processos celulares adjacentes. As novas camadas concêntricas de osso, juntamente com osteócitos interconectados e o canal central, são referidos coletivamente como o sistema haversiano ou ósteon. Novas evidências indicam que os osteócitos são capazes de detectar o estresse mecânico no osso e enviar sinais de que é necessária uma formação óssea local adicional. Eles também podem detectar microlesões no osso que servem para iniciar a remodelagem naquele local.



Ao nível celular

Como um hormônio calciotrópico, o PTH é um regulador potente da reabsorção óssea nos adultos. O receptor de PTH/PTHrP é expresso nos osteoblastos, mas não nos osteoclastos. Portanto, o PTH age nos osteoblastos para aumentar a expressão dos fatores parácrinos de osteoblastos (ou seja, M-CSF, RANKL) que estimulam a diferenciação de osteoclastos e a reabsorção óssea. A 1,25-di-hidroxivitamina D também estimula a reabsorção óssea estimulando a expressão do RANKL nos osteoblastos.

É importante reconhecer que o PTH (juntamente com a 1,25-di-hidroxivitamina D) promoverá a reabsorção óssea quando os níveis de PTH estiverem elevados (i. e., durante um desafio hipocalcêmico). No entanto, quando os níveis de PTH forem normais, a remodelagem óssea é um processo localmente controlado pelo qual o osso antigo danificado é substituído. Curiosamente, foi demonstrado que a administração intermitente de PTH em baixa dose promove a sobrevivência de osteoblastos e as funções anabólicas ósseas, aumenta a densidade óssea e reduz o risco de fratura em humanos.

A descoberta do sistema RANK/RANKL/OPG propiciou novas oportunidades terapêuticas para o tratamento da osteoporose. Um medicamento biológico antirreabsorção baseado em um anticorpo dirigido contra o RANKL humano

está agora disponível para o tratamento de osteoporose na pós-menopausa. Foi comprovado que este é um tratamento efetivo que melhora a densidade óssea e reduz o risco de fratura.



Na clínica

A deficiência de vitamina D (Fig. 40.10C) produz um desafio hipocalcêmico pela diminuição da absorção gastrointestinal de Ca^{++} e P_i . Uma queda na $[\text{Ca}^{++}]$ sérica aumenta a expressão compensatória do gene PTH, a secreção de PTH, e a proliferação de células da paratireoide e sua estimulação da 1-hidroxilase renal mediado pelo PTH. Contudo, na ausência de uma quantidade suficiente do precursor 25-hidroxivitamina D, os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D diminuem. A elevação secundária do PTH mobiliza o Ca^{++} dos ossos e dos rins, mas promove a excreção renal do P_i , causando hipofosfatemia. Uma vez que o produto $\text{Ca}^{++} \times \text{P}_i$ no soro seja baixo, a mineralização óssea fica comprometida. Nas crianças, isto provoca o raquitismo, onde o crescimento dos ossos longos é anormal e comprometido. A caixa torácica, os punhos e os tornozelos exibem características deformidades ósseas e o comprometimento da mineralização causa o arqueamento das pernas. Nos adultos, a deficiência de vitamina D provoca osteomalacia, que é caracterizada pela mineralização inadequada do osteoide recém-formado, que é visível em radiografias como pseudofraturas. Nos casos graves, a osteomalacia provoca fraqueza, dor óssea e maior risco de fratura.

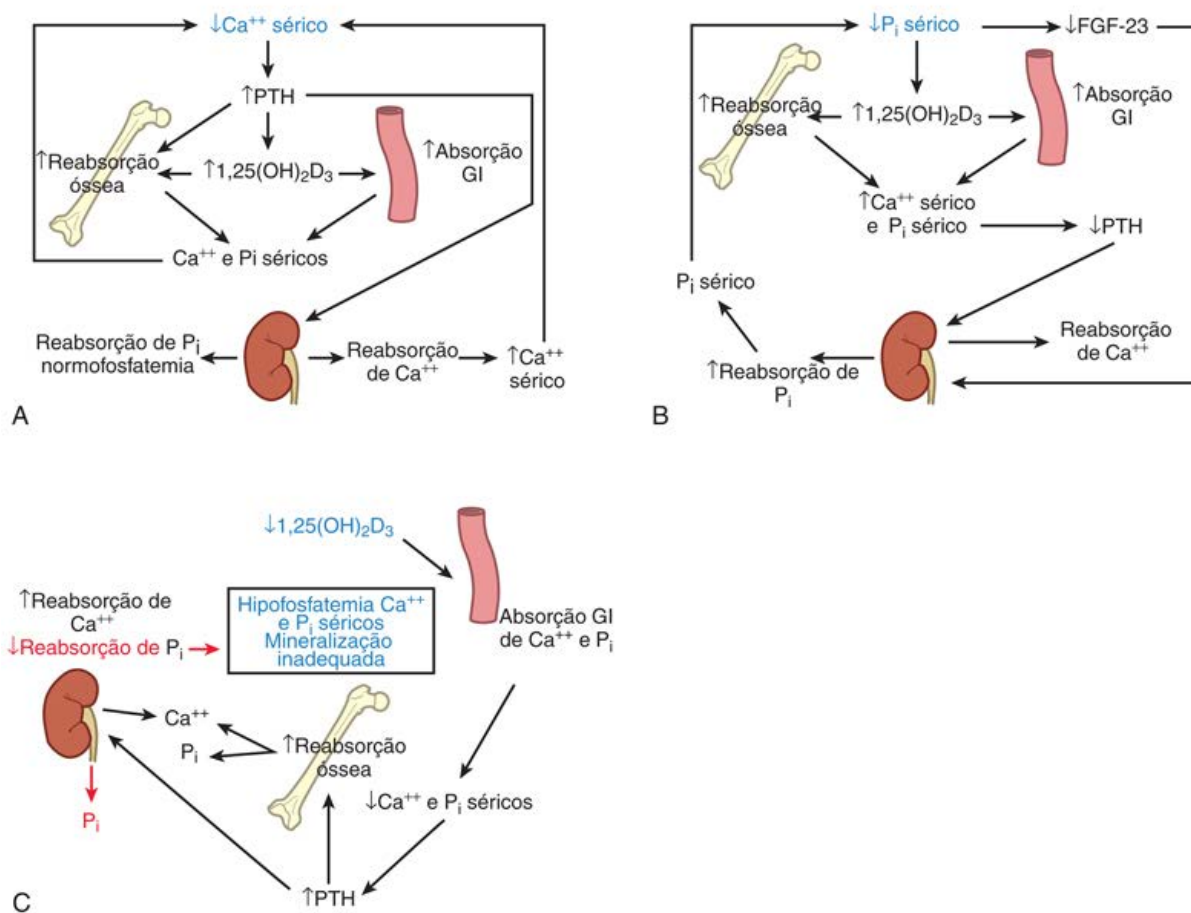


FIG. 40.10 Respostas hormonais integradas às variações de Ca^{++} (A), P_i (B) e vitamina D (C).

Regulação de Fosfato Sérico pelo FGF23

O estudo dos distúrbios hipofosfatêmicos levou à descoberta de que o FGF23, um hormônio peptídico produzido pelos osteócitos, é um regulador do metabolismo de P_i . O FGF23 liga-se a um complexo receptor nas células do túbulo proximal e, como PTH, inibe o NPT2 para promover a excreção de P_i . Várias doenças estão associadas a uma produção excessiva de FGF23, tais como o raquitismo em crianças e a osteomalacia secundária à hipofosfatemia nos adultos. No raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR), uma mutação do FGF23 impede sua clivagem e inativação. O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLHR) é causado por uma mutação do gene PHEX (proteína com homologia

de endopeptidases no cromossomo X), que também causa superprodução de FGF23. Por fim, algumas vezes o FGF23 é produzido ectopicamente por tumores mesenquimais ocultos e de crescimento lento, causando uma síndrome paraneoplásica hipofosfatêmica. Além da inibição da reabsorção de P_i , o FGF23 também inibe a expressão da 1α -hidroxilase no túbulo proximal, consequentemente inibindo a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D e exacerbando a hipofosfatemia. O papel fisiológico desta via não está completamente compreendido e muitas questões permanecem, incluindo como e onde os níveis de P_i são detectados. O P_i não é regulado de um modo tão rigoroso quanto o cálcio, nem em termos temporais nem em relação à faixa de concentração, mas evidências recentes sugerem que a elevação do P_i em longo prazo está associada a uma maior produção de FGF23. No que parece ser uma alça de retroalimentação negativa emergente, a 1,25-di-hidroxivitamina D diminui a produção de FGF23 pelos osteócitos.

Regulação pelos Hormônios Esteroides Gonadais e Adrenais

Os hormônios esteroides gonadais e adrenais geram efeitos profundos sobre os ossos. O 17β -estradiol (E_2 ; [Cap. 44](#)) gera significativos efeitos anabólicos sobre os ossos e é um potente regulador da função de osteoblastos e osteoclastos. O estrogênio promove a sobrevivência de osteoblastos e a apoptose de osteoclastos, favorecendo, assim, a formação de ossos sobre a reabsorção. Os androgênios também geram efeitos ósseos anabólicos, embora alguns destes efeitos sejam decorrentes da conversão local de testosterona em E_2 nos homens ([Cap. 44](#)). Os efeitos combinados da testosterona e do E_2 explicam a maior massa óssea máxima observada nos homens. Nas mulheres na pós-menopausa, a deficiência de estrogênio produz uma fase inicial de perda óssea rápida que dura aproximadamente 5 anos, seguida por uma segunda fase de perda óssea mais lenta relacionada à idade que é semelhante nos dois sexos. Por este motivo, as mulheres são suscetíveis à osteoporose pós-menopausa.

Glicocorticoides em altas doses terapêuticas promovem reabsorção óssea e inibem a absorção intestinal de Ca. Contudo, o efeito adverso mais significativo é a inibição da diferenciação de osteoblastos, o que compromete a formação de osso. Portanto, os pacientes tratados com altos níveis de glicocorticoides como um medicamento anti-inflamatório ou imunossupressor correm o risco de osteoporose induzida por glicocorticoide e devem ser monitorados cuidadosamente.

Regulação Fisiológica Integrada do Metabolismo de Ca^{++}/P_i

Desafio Hipocalcêmico

A resposta integrada de PTH e 1,25-di-hidroxivitamina D a um desafio hipocalcêmico é mostrada na [Figura 40.10A](#). Uma diminuição na $[Ca^{++}]$ sérica detectada pelo CaSR nas células principais da paratireoide estimula a secreção de PTH. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de Ca^{++} no túbulo distal e, em menor grau, no segmento ascendente espesso distal da alça de Henle. No osso, a elevação de PTH estimula a expressão do RANKL por células da linhagem de osteoblastos, o que aumenta a atividade dos osteoclastos e provoca maior reabsorção óssea e liberação de Ca^{++} e P_i no sangue. O PTH estimula a expressão da 1α -hidroxilase no túbulo renal proximal, consequentemente aumentando os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D. A 1,25-di-hidroxivitamina D estimula a absorção de Ca e P_i no intestino delgado e estimula a expressão do RANKL nos osteoblastos, amplificando, assim, o efeito do PTH sobre a reabsorção óssea. Nos rins, o PTH inibe o NPT2 no túbulo proximal para reduzir a reabsorção de P_i e aumentar a eliminação de P_i , consequentemente compensando o P_i mobilizado dos ossos e dos intestinos.

Desafio Hipofosfatêmico

Embora a regulação não seja tão rigorosa quanto a do Ca^{++} , as perturbações no P_i sérico também desencadeiam respostas hormonais ([Fig. 40.10B](#)). Um baixo P_i sérico estimula a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D nos rins, o que, por sua vez, mobiliza Ca e P_i no intestino. A elevação de Ca^{++} suprime a secreção de PTH para prevenir hipercalcemia. Esta queda de PTH aumenta a reabsorção de P_i no túbulo proximal para ajudar a restaurar o P_i sérico. Em um período de tempo mais longo, uma diminuição do P_i sérico inibirá a produção de FGF23, o que favorecerá a reabsorção de P_i no túbulo proximal. Estas respostas integradas permitem a correção da hipofosfatemia ao mesmo tempo em que a normocalcemia é mantida. Para se informar sobre as respostas hormonais à deficiência de vitamina D, veja o quadro “Na Clínica” e a [Figura 40.10C](#).



Na clínica

O hiperparatireoidismo primário é causado pela produção excessiva de PTH pelas glândulas paratireoides. Frequentemente, é causado por um adenoma isolado confinado a uma das paratireoides. Devido à elevação do PTH, os pacientes com hiperparatireoidismo primário apresentam uma alta $[Ca^{++}]$ sérica e, na maioria dos casos, baixa $[P_i]$ sérica. A hipercalcemia é o resultado da reabsorção óssea, do aumento da absorção gastrointestinal de Ca (mediada pela 1,25-di-hidroxivitamina D) e do aumento da reabsorção renal de Ca^{++} . Os principais sintomas do distúrbio estão relacionados ao aumento da reabsorção óssea, hipercalcemia e hipercalciúria. Estes incluem manifestações radiográficas de

reabsorção óssea excessiva e distúrbios psicológicos, particularmente depressão. Os sintomas neurológicos progressivos são fadiga, confusão mental e, em níveis muito altos (> 15 mg/dL), coma. Cálculos renais (nefrolitíase) compostos por fosfato de cálcio são comuns porque a hipercalcemia provoca hipercalciúria e o aumento da eliminação de P_i causa fosfatúria. Felizmente, nas últimas décadas, triagens de rotina por bioquímica sanguínea levaram a uma detecção mais precoce do hiperparatireoidismo primário, impedindo o desenvolvimento de sintomas graves na maioria dos casos.

Pontos-Chave

1. A $[Ca^{++}]$ sérica é determinada pela taxa de absorção de Ca no trato gastrointestinal, pela formação e reabsorção óssea, e pela excreção renal. A $[Ca^{++}]$ sérica normalmente é mantida em uma faixa muito estreita.
2. A $[P_i]$ sérica é determinada pela taxa de absorção de P_i pelo trato gastrointestinal, influxo e efluxo em tecidos moles, formação e reabsorção óssea, e excreção renal. A $[P_i]$ sérica normalmente oscila em uma faixa relativamente mais ampla.
3. Os principais hormônios fisiológicos que regulam a $[Ca^{++}]$ e a $[P_i]$ séricas são o PTH, a 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) e o FGF23.
4. A vitamina D é sintetizada a partir de 7-deidrocolesterol na pele na presença de luz UVB ou adquirida na dieta. Ela é hidroxilada até 25-hidroxicoalciferol no fígado e ativada pela 1α -hidroxilase renal até 1,25-di-hidroxivitamina D.
5. A 1,25-di-hidroxivitamina D promove a absorção intestinal de Ca^{++} e aumenta modestamente a absorção de P_i .
6. O fluxo de Ca^{++} e P_i para fora e para dentro do osso é determinado pelas taxas relativas de formação osteoblástica de osso e reabsorção osteoclástica de osso.
7. O receptor de PTH/PTHrP é expresso nos osteoblastos, e não nos osteoclastos. Dependendo da dose e do momento da administração, o PTH realiza ações anabólicas e catabólicas no osso. O PTH promove a reabsorção óssea por meio da estimulação do M-CSF e do RANKL nos osteoblastos.
8. A 1,25-di-hidroxivitamina D liga-se ao VDR nos osteoblastos para propiciar a diferenciação de osteoclastos por meio do RANKL e promover a mineralização óssea ao manter níveis séricos apropriados de $[Ca^{++}]$ e $[P_i]$.

Leituras Adicionais

Bhattacharyya N, et al. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:610–618.

Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res.* 2013;92:860–867.

Christakos S, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365–408.

O Hipotálamo e a Hipófise

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Descrever a estrutura e a composição da hipófise e sua relação estrutural e funcional com os neurônios hipotalâmicos magnocelulares e parvocelulares.
2. Discutir os mecanismos pelos quais os neuro-hormônios, hormônio antidiurético (ADH) e ocitocina são sintetizados, transportados e liberados pelos neurônios magnocelulares.
3. Representar em diagrama um esquema básico que ilustre os componentes e alças de retroalimentação de um eixo endócrino típico, incluindo os estímulos centrais, fatores de liberação hipotalâmicos, hormônios hipofisários e uma glândula endócrina periférica. Explicar o conceito de um ponto de ajuste.
4. Relacionar os tipos celulares endócrinos da adeno-hipófise e os hormônios tróficos que eles produzem, indicando os hormônios que compartilham uma subunidade comum.
5. Mostrar o contraste entre os eixos de somatotrofos e lactotrofos e os eixos endócrinos clássicos e explicar como se diferem.
6. Discutir as ações do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) na regulação do crescimento e o papel do hormônio de crescimento durante o jejum.
7. Descrever o papel da prolactina no início e manutenção de lactação.

A hipófise (também chamada de pituitária) é uma estrutura endócrina pequena (aproximadamente 0,5 g de peso), porém complexa, na base do prosencéfalo ([Fig. 41.1](#)). Ela é composta por um componente epitelial chamado de adeno-hipófise e uma estrutura neural chamada de neuro-hipófise. A adeno-hipófise é composta por cinco tipos celulares que secretam seis hormônios. A neuro-hipófise libera neuro-hormônios. Todas as funções endócrinas da hipófise são reguladas pelo hipotálamo e por alças de retroalimentação negativa e positiva.

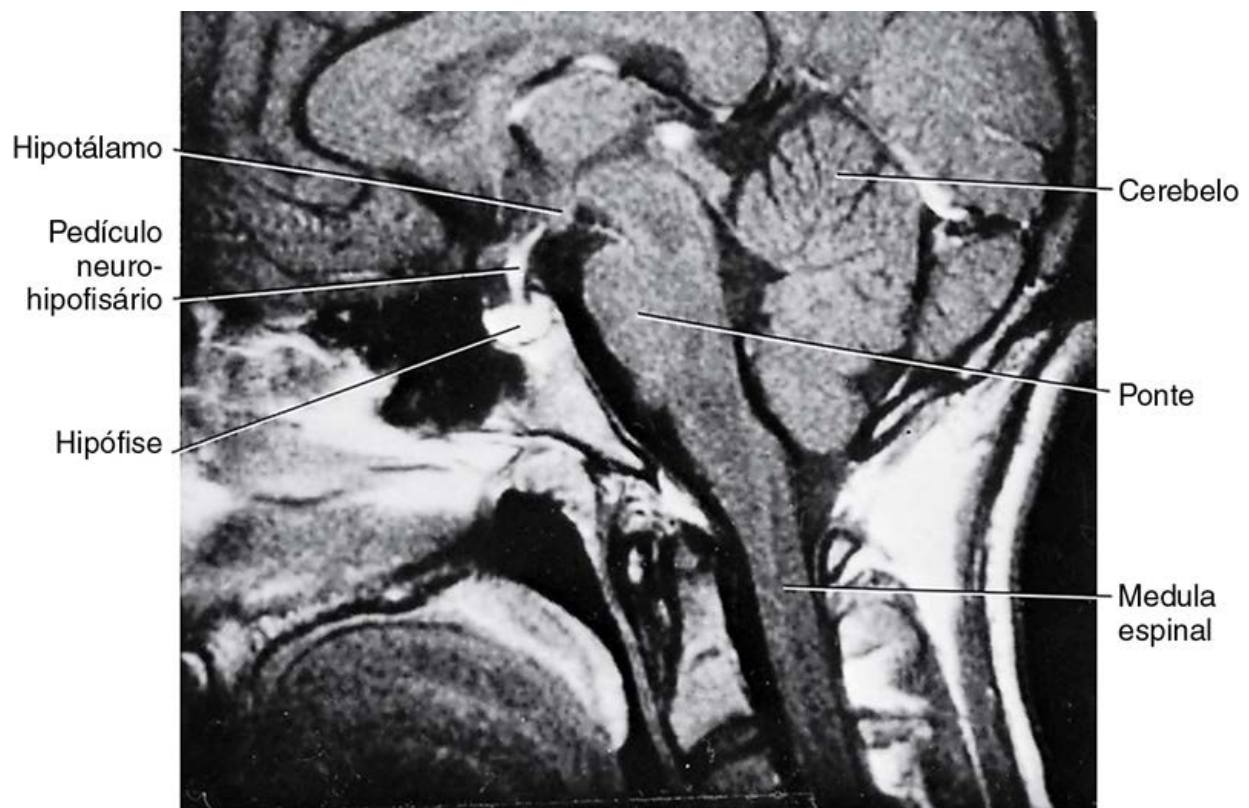


FIG. 41.1 Imagem em corte transversal da cabeça demonstrando a proximidade do hipotálamo e da hipófise e sua conexão por um pedículo neuro-hipofisário (hipofisário).

Anatomia

O exame microscópico da hipófise revela dois tipos distintos de tecido: epitelial e neural ([Fig. 41.2](#)). A porção epitelial da hipófise humana é chamada de adeno-hipófise. A adeno-hipófise constitui a porção anterior da glândula e muitas vezes é chamada de lobo anterior da hipófise e seus hormônios são referidos como hormônios hipofisários anteriores. A adeno-hipófise é composta por três partes: (1) a parte distal, que constitui aproximadamente 90% da adeno-hipófise, (2) a parte tuberal, que envolve o pedículo e (3) a parte intermédia, que regride e está ausente em humanos adultos.

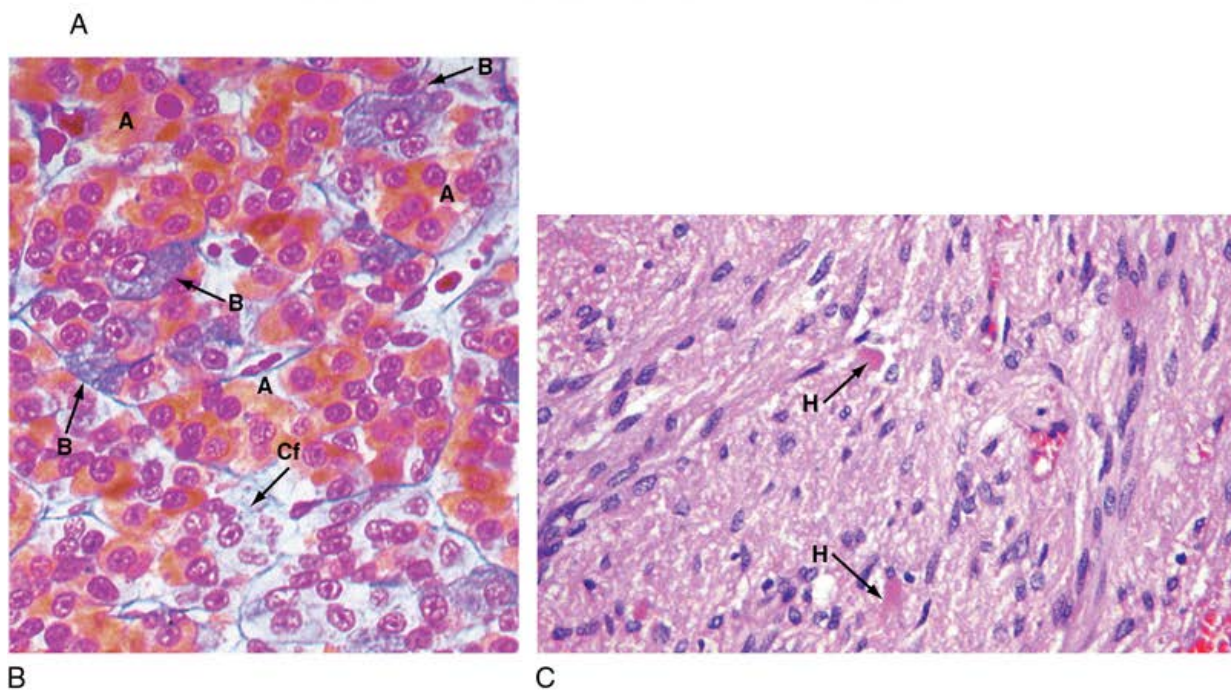
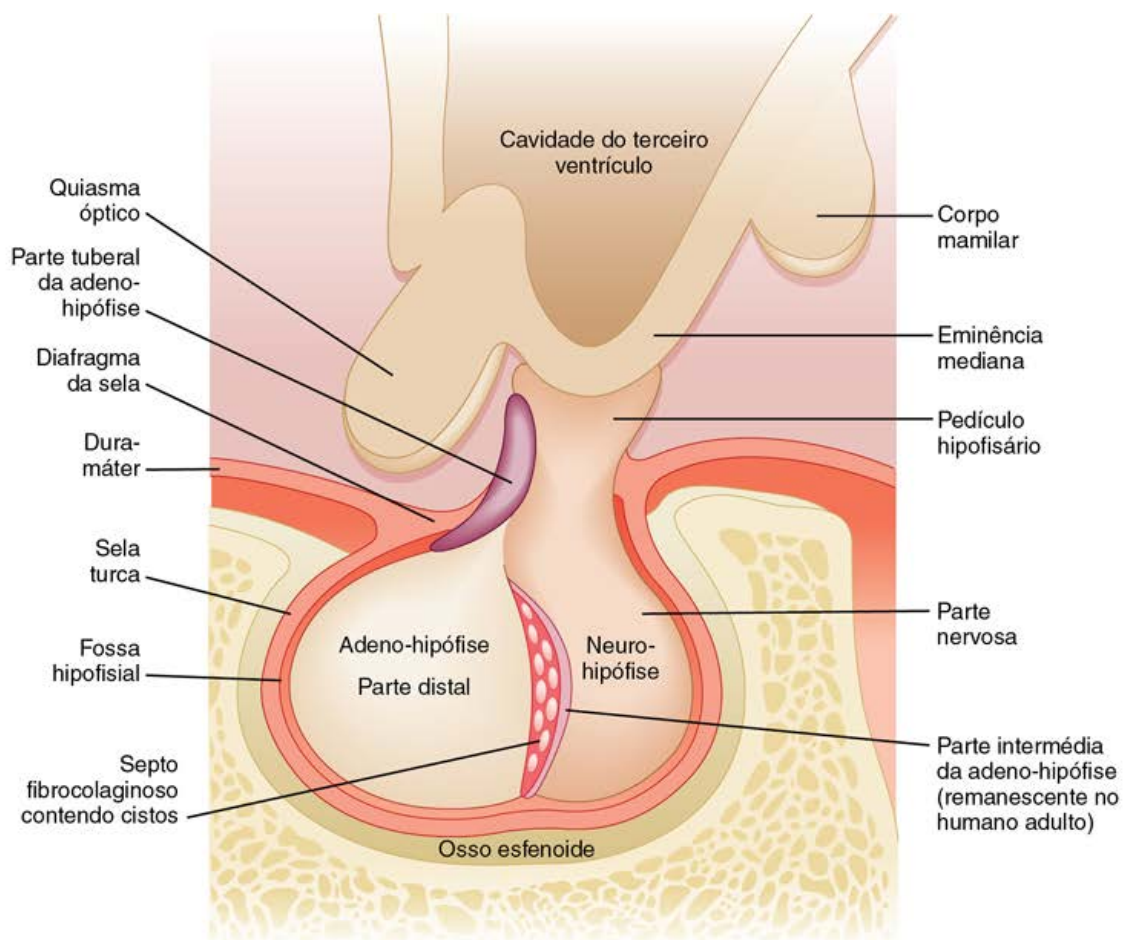


FIG. 41.2 A, Estrutura macroscópica da hipófise. A hipófise está abaixo do hipotálamo e é conectada a ele pelo pedículo hipofisário. A glândula fica situada no interior da sela turca, uma fossa no interior do osso esfenoide, e é coberta por uma reflexão da dura-máter, o diafragma da sela. A parte distal compõe a maior parte da adeno-hipófise. B, A parte distal é derivada de tecido epitelial composto por acidófilos (A) (somatotrofos e lactotrofos) e basófilos (B) (tireotrofos, gonadotrofos e corticotrofos). C, A neuro-hipófise é derivada de tecido neural e tem um aspecto histológico de nervos não mielinizados. Cf, cromóforos; H, corpos de Herring. (A, Modificado de Stevens A. In: Lowe JS [ed]. Human Histology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. B e C, De Young B et al [eds]. Wheater's Functional Histology. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

A porção neural da hipófise é chamada de neuro-hipófise e representa um crescimento para baixo do hipotálamo. A porção mais inferior da neuro-hipófise é chamada de parte nervosa, também chamada de lobo posterior da hipófise (ou simplesmente hipófise posterior). Na extremidade superior da neuro-hipófise, desenvolve-se uma tumefação em forma de funil chamada eminência mediana. A porção da neuro-hipófise que se estende da eminência mediana para baixo até a parte

nervosa é chamada de infundíbulo. O infundíbulo e a parte tuberal constituem o pedículo hipofisário – uma conexão física entre o hipotálamo e a hipófise (Fig. 41.2).

A hipófise (lobos anterior e posterior) está situada em uma depressão do osso esfenóide chamada de sela turca. Em geral, os cânceres da hipófise têm apenas um caminho para se expandir: para cima, na direção do encéfalo e contra o quiasma óptico. Portanto, qualquer aumento de tamanho da hipófise costuma estar associado a anormalidades do campo visual ou da acuidade visual e cefaleias. A sela turca é separada do cérebro por uma membrana chamada diafragma da sela.

A Neuro-hipófise

A parte nervosa é uma estrutura neurovascular que constitui o local de liberação de neuro-hormônios adjacente a um rico leito capilar. Os hormônios peptídicos liberados são o hormônio antidiurético (ADH ou arginina vasopressina) e a ocitocina. Os corpos celulares dos neurônios que se projetam para a parte nervosa estão localizados nos núcleos supraópticos (NSO) e nos núcleos paraventriculares (NPV) do hipotálamo (um núcleo refere-se a uma coleção de corpos celulares neuronais situados dentro do sistema nervoso central (SNC); um gânglio é uma coleção de corpos celulares neuronais situados fora do SNC). Os grandes corpos celulares destes neurônios são descritos como magnocelulares e projetam axônios para baixo pelo pedículo infundibular como tratos hipotálamo-hipofisários. Os neurônios magnocelulares individuais são específicos para os hormônios, produzindo ADH ou ocitocina. Estes axônios terminam na parte nervosa (Fig. 41.3). Além dos processos axonais e terminações de NSO e NPV, existem células de suporte semelhantes à glia chamadas pituicitos. A neuro-hipófise é amplamente vascularizada e os capilares são fenestrados, consequentemente facilitando a difusão de hormônios para a circulação sistêmica.

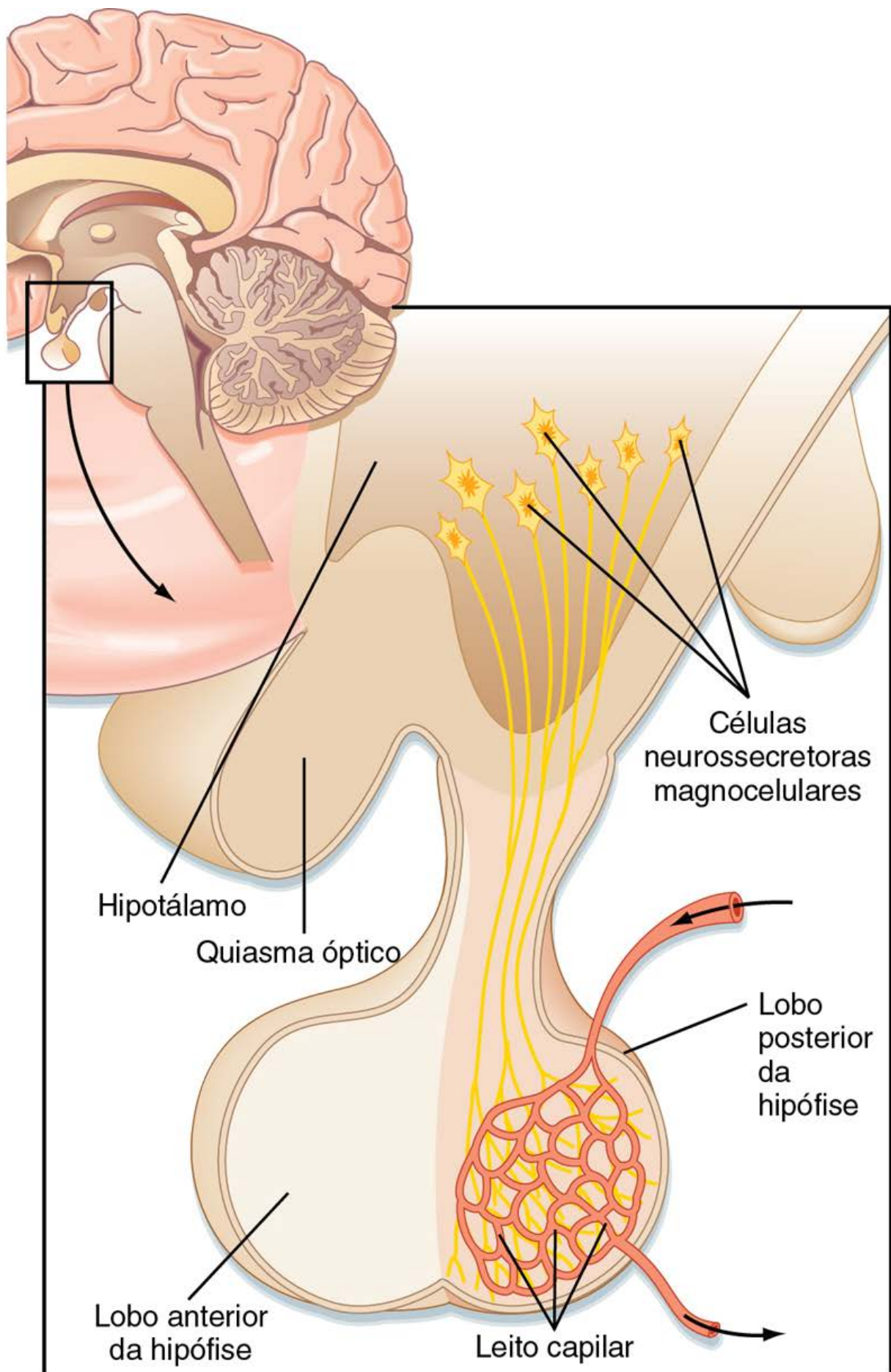


FIG. 41.3 Os neurônios magnocelulares do hipotálamo (núcleos paraventriculares e supraópticos) projetam seus axônios pelo processo infundibular e terminam na porção nervosa (lobo posterior), onde liberam seus hormônios (ADH ou ocitocina) em um leito capilar. (Modificado de Larsen PR et al. [eds]. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

Síntese de ADH e Ocitocina

ADH e ocitocina são pequenos peptídeos (nove aminoácidos) que diferem em apenas dois aminoácidos, mas mesmo assim têm uma atividade sobreposta limitada. ADH e ocitocina são sintetizados como pré-pró-hormônios (Fig. 41.4). Cada pró-hormônio tem a estrutura de ocitocina ou ADH e um peptídeo cossecretado, neurofisina I (associada a ADH) ou neurofisina II (associada a ocitocina). Estes pré-pró-hormônios são chamados pré-pró-vasopressina e pré-pró-oxifisina. O peptídeo de sinal N-terminal é clivado quando o peptídeo é transportado para o retículo endoplasmático. Nos corpos celulares no interior dos NSO e NPV, os pró-hormônios são empacotados no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi em grânulos secretores ligados à membrana (Fig. 41.5). Os grânulos secretores são transportados por um mecanismo de transporte axonal "rápido" (ou seja, milímetros por hora) dependente de trifosfato de adenosina (ATP) ao longo do pedículo infundibular até as terminações axonais na parte nervosa. Durante o trânsito do grânulo secretor, os pró-hormônios são clivados proteoliticamente para produzir quantidades equimolares de hormônio e neurofisina. Os grânulos secretores que contêm peptídeos totalmente processados são armazenados nas terminações axonais. As expansões das terminações decorrentes da presença de grânulos secretores armazenados podem ser observadas por microscopia óptica e são chamadas de corpos de Herring.

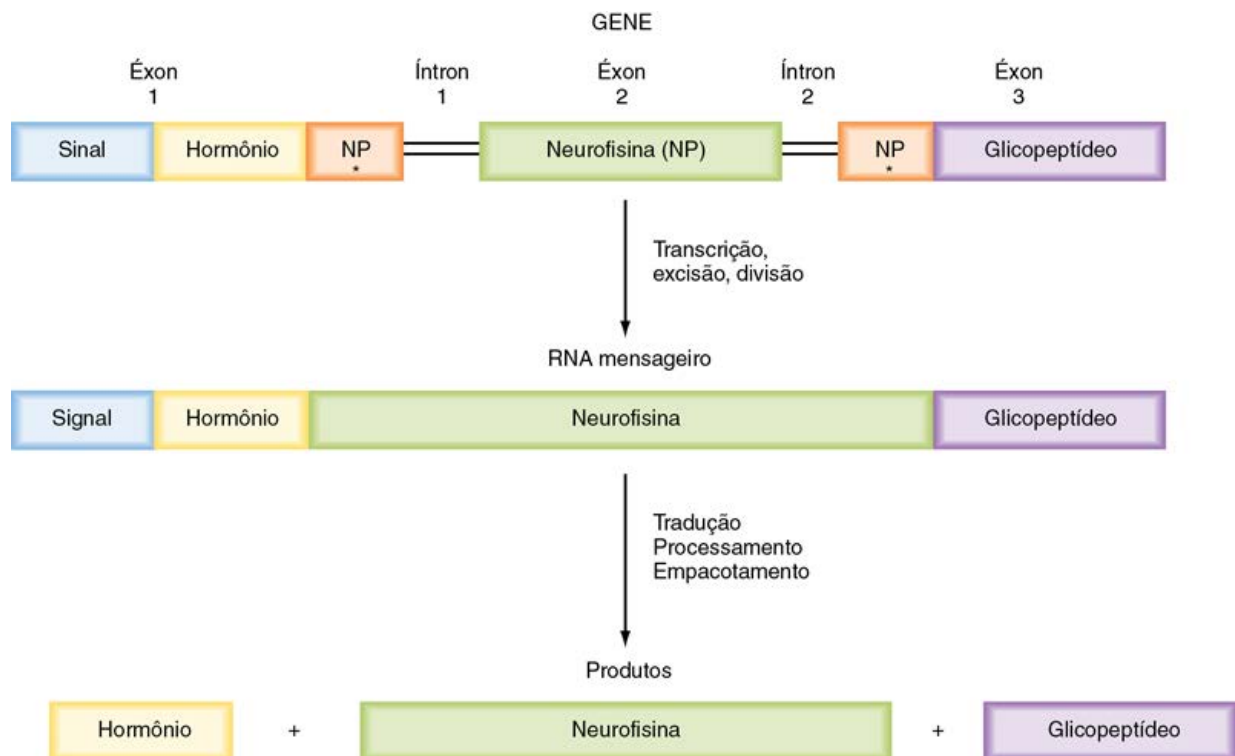


FIG. 41.4 Síntese e processamento de pré-pró-vasopressina ou pré-pró-ocitocina.

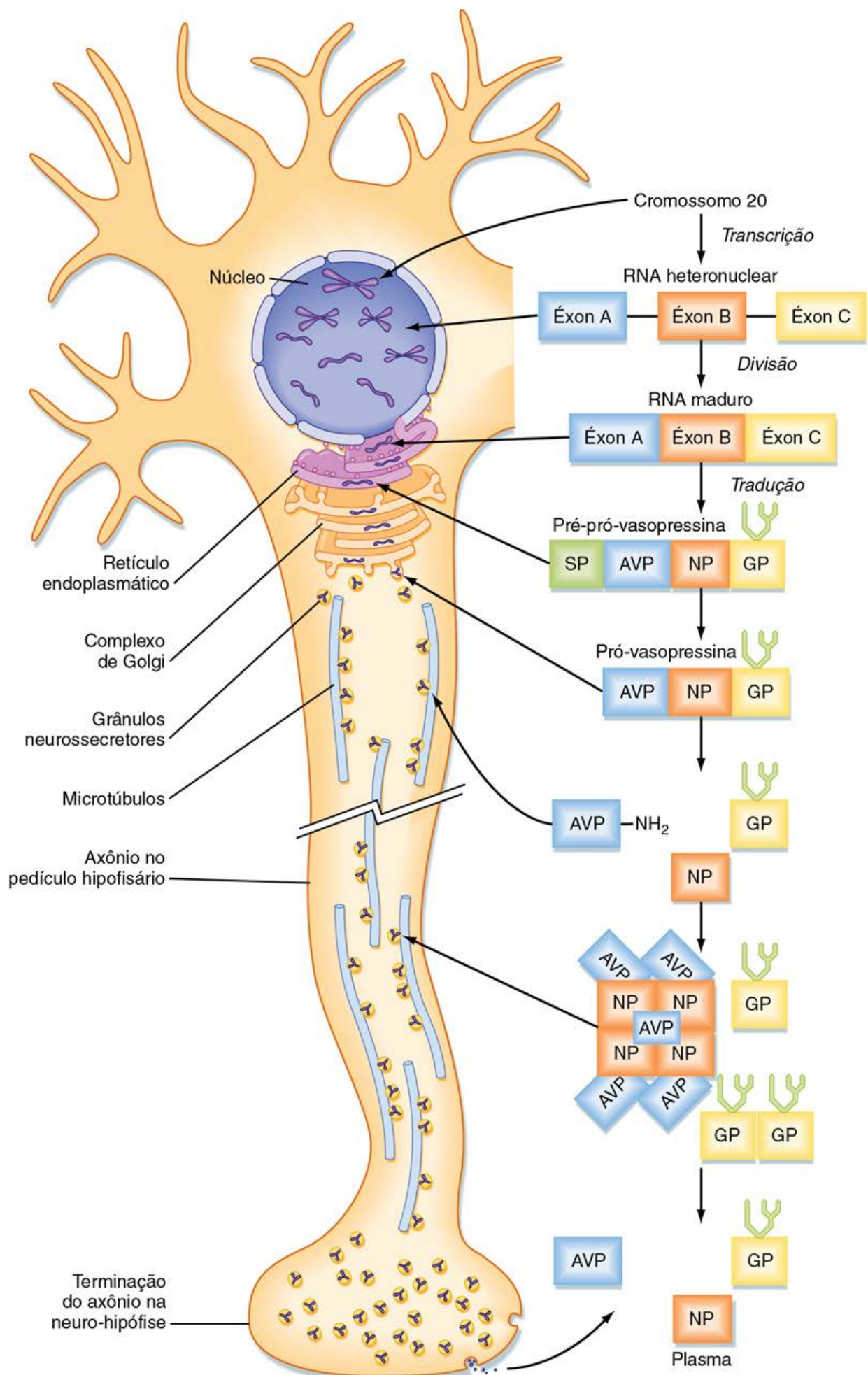


FIG. 41.5 Síntese, processamento e transporte de pré-pró-vasopressina. O ADH humano (também chamado arginina vasopressina [AVP]) é sintetizado nos corpos celulares magnocelulares do hipotálamo e é empacotado em grânulos neurosecretores. Durante o transporte intra-axonal dos grânulos pelo processo infundibular até a parte nervosa, a pró-vasopressina é clivada proteoliticamente no hormônio ativo (AVP = ADH),

neurofisina (NP) e uma glicoproteína C-terminal (GP). A NP é organizada em tetrâmeros que se ligam a cinco moléculas de AVP. Todos os três fragmentos são secretados pelas terminações axonais na parte nervosa (neuro-hipófise) e entram no sangue sistêmico. Apenas a AVP (ADH) é biologicamente ativa. (Modificado de Larsen PR et al. [eds]. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

ADH e ocitocina são liberados da parte nervosa em resposta a estímulos detectados principalmente no corpo celular e em seus dendritos nos NSO e NPV. Esses estímulos ocorrem principalmente na forma de liberação de neurotransmissores nos interneurônios hipotalâmicos. Com estímulo suficiente, os neurônios sofrerão despolarização e propagarão um potencial de ação pelo axônio. Nas terminações axonais, o potencial de ação aumenta a $[Ca^{++}]$ intracelular e produz uma resposta de estímulo-secreção, com exocitose de ADH ou ocitocina, juntamente com neurofisinas para o líquido extracelular da parte nervosa (Fig. 41.5). Os hormônios e as neurofisinas entram na circulação periférica e ambos podem ser medidos no sangue.

Ações e Regulação de ADH e Ocitocina

O ADH age principalmente nos rins para reter água (antidiurese). As ações de ADH e a regulação da secreção de ADH foram descritas no Capítulo 35. A ocitocina atua principalmente no útero gravídico para induzir o trabalho de parto e sobre as células mioepiteliais das mamas para promover a descida do leite durante o aleitamento. As ações e a regulação de ocitocina são discutidas no Capítulo 44.

A Adeno-hipófise

A parte distal é composta por cinco tipos celulares endócrinos que produzem seis hormônios (Tabela 41.1). Devido às propriedades de coloração histológica dos tipos celulares, os corticotrofos, tireotrofos e gonadotrofos são referidos como basófilos hipofisários, enquanto os somatotrofos e lactotrofos são referidos como acidófilos hipofisários (Fig. 41.2B).

Tabela 41.1

Tipos Celulares da Adeno-hipófise: Produção Hormonal e Ação, Regulação Hipotalâmica e Regulação por Retroalimentação

	Basófilos			Acidófilos	
	Corticotrofo	Tireotrofo	Gonadotrofo	Somatotrofo	Lactotrofo
Regulação hipotalâmica primária	Hormônio liberador de corticotrofina (CRH): peptídeo de 41 aminoácidos, estimulante	Hormônio liberador de tireotrofina (TRH): tripeptídeo, estimulante	Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH): decapeptídeo, estimulante	Hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH): peptídeo de 44 aminoácidos, estimulante	Dopamina (catecolamina): inibitório Fator de liberação de PRL? estimulante
				Somatostatina: tetradecapeptídeo, inibitório	
Hormônio trófico secretado	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): proteína de 4,5 kDa	Hormônio estimulante da tireoide (TSH): hormônio glicoproteico de 28 kDa	Hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante (FSH, LH): hormônios glicoproteicos de 28 e 33 kDa	Hormônio do crescimento (GH): proteína de aprox. 22 kDa	Prolactina (PRL): proteína de aprox. 23 kDa
Receptor	MC2R (GPCR ligado a Gs)	Receptor de TSH (GPCR ligado a Gs)	Receptores de FSH e LH (GPCRs ligado a Gs)	Receptor de GH (Receptor de citocina ligado a JAK/STAT)	PRL receptor (Receptor de citocina ligado a JAK/STAT)
Glândula endócrina alvo	Zona fasciculada e zona reticular do córtex da adrenal	Epitélio da tireoide	Ovário (teca e granulosa a) Testículo (células de Leydig e Sertoli)	Fígado (também ações diretas – especialmente em termos de efeitos metabólicos)	Nenhum órgão-alvo endócrino – não faz parte de um eixo endócrino
Hormônio periférico envolvido na retroalimentação negativa	Cortisol	Triiodotironina	Estrogênio, ^b progesterona, testosterona e inibina ^c	IGF-I GH (alça curta)	Nenhum

^aTanto células foliculares quanto tecais e granulosas luteinizadas.

^b Estrogênio também pode exercer retroalimentação positiva em mulheres.

^c Inibina inibe seletivamente a liberação de FSH pelo gonadotrofo.

Eixos Endócrinos

Antes de discutir os hormônios individuais da adeno-hipófise, é importante compreender a organização estrutural e funcional da adeno-hipófise no contexto de eixos endócrinos (Fig. 41.6; também a Tab. 41.1 e o Cap. 38). Cada eixo endócrino é composto por três níveis de células endócrinas: (1) neurônios hipotalâmicos, (2) células da adeno-hipófise e (3) glândulas endócrinas periféricas. Os neurônios hipotalâmicos liberam hormônios de liberação hipotalâmicos específicos (designados como XRH neste esquema genérico) que estimulam a secreção de hormônios tróficos hipofisários específicos (XTH). Em alguns casos, a produção de um hormônio trófico hipofisário é regulada secundariamente por um hormônio inibidor da liberação (XIH). Os hormônios tróficos hipofisários agem, então, em glândulas endócrinas periféricas específicas e estimulam a liberação de hormônios periféricos (X). O hormônio periférico X tem duas funções gerais: regular vários aspectos da fisiologia humana e efetuar a retroalimentação negativa sobre a hipófise e o hipotálamo, inibindo a produção e a secreção de hormônios tróficos e hormônios de liberação, respectivamente (Fig. 41.6).

combinada de hormônios hipofisários. Estes indivíduos apresentam nanismo devido à ausência de GH, déficits cognitivos secundários ao hipotireoidismo e infertilidade devido à ausência de gonadotrofinas. Um fator de transcrição de homeodomínio específico da hipófise e expresso posteriormente, chamado POU1F1 (anteriormente conhecido como Pit-1), é necessário para a diferenciação dos tireotrofos, somatotrofos e lactotrofos e estimula diretamente a transcrição e a expressão de TSH, GH e prolactina. Os indivíduos afetados por mutações em POU1F1 apresentam nanismo e incapacidade intelectual. O fator de transcrição relacionado ao receptor hormonal nuclear – fator esteroideogênico-1 (SF-1) foi identificado originalmente no córtex da adrenal e nas gônadas, como um regulador da expressão gênica das enzimas esteroideogênicas. SF-1 também é expresso em neurônios de GnRH no hipotálamo e nos gonadotrofos hipofisários, onde regula a transcrição de LH e FSH. Mutações no gene SF1 perturbam a função adrenal e gonadal, incluindo perda de gonadotrofos na hipófise. TPIT é um fator de transcrição envolvido na diferenciação de corticotrofos. TPIT atuando com outros fatores de transcrição promove a diferenciação dos corticotrofos e a expressão do gene POMC (seção “Corticotrofos”). Mutações no gene TPIT humano produzem deficiência isolada de ACTH. Isso provoca uma forma de insuficiência adrenal secundária que requer reposição vitalícia de glicocorticoides (Cap. 43).

A regulação hipotalâmica da função da adeno-hipófise é neuro-hormonal. Uma área do hipotálamo referida coletivamente como região hipofisiotrófica (ou seja, estimuladora da hipófise) contém núcleos compostos por corpos celulares pequenos ou parvocelulares, que projetam axônios para a eminência mediana. Eles são diferentes dos neurônios magnocelulares dos NPV e NSO que projetam para a parte nervosa. Os neurônios parvocelulares secretam hormônios de liberação de suas terminações axonais na eminência mediana (Fig. 41.7). Os hormônios de liberação entram em um plexo primário de capilares fenestrados e são então transportados até um segundo plexo capilar localizado na parte distal pelos vasos portais hipotálamo-hipofisários (um vaso portal é definido como um vaso que começa e termina em capilares, sem passar pelo coração). No segundo plexo capilar, os hormônios liberadores são difundidos para a vasculatura e ligam-se a seus receptores cognatos em tipos celulares específicos na parte distal. A conexão neurovascular (ou seja, o pedículo da hipófise) entre o hipotálamo e a hipófise é relativamente frágil e pode ser afetada por trauma físico, cirurgia ou doença hipotalâmica. As lesões do pedículo e o subsequente isolamento funcional da adeno-hipófise produzem um declínio de todos os hormônios tróficos hipofisários anteriores, com exceção da prolactina (discutido mais tarde).

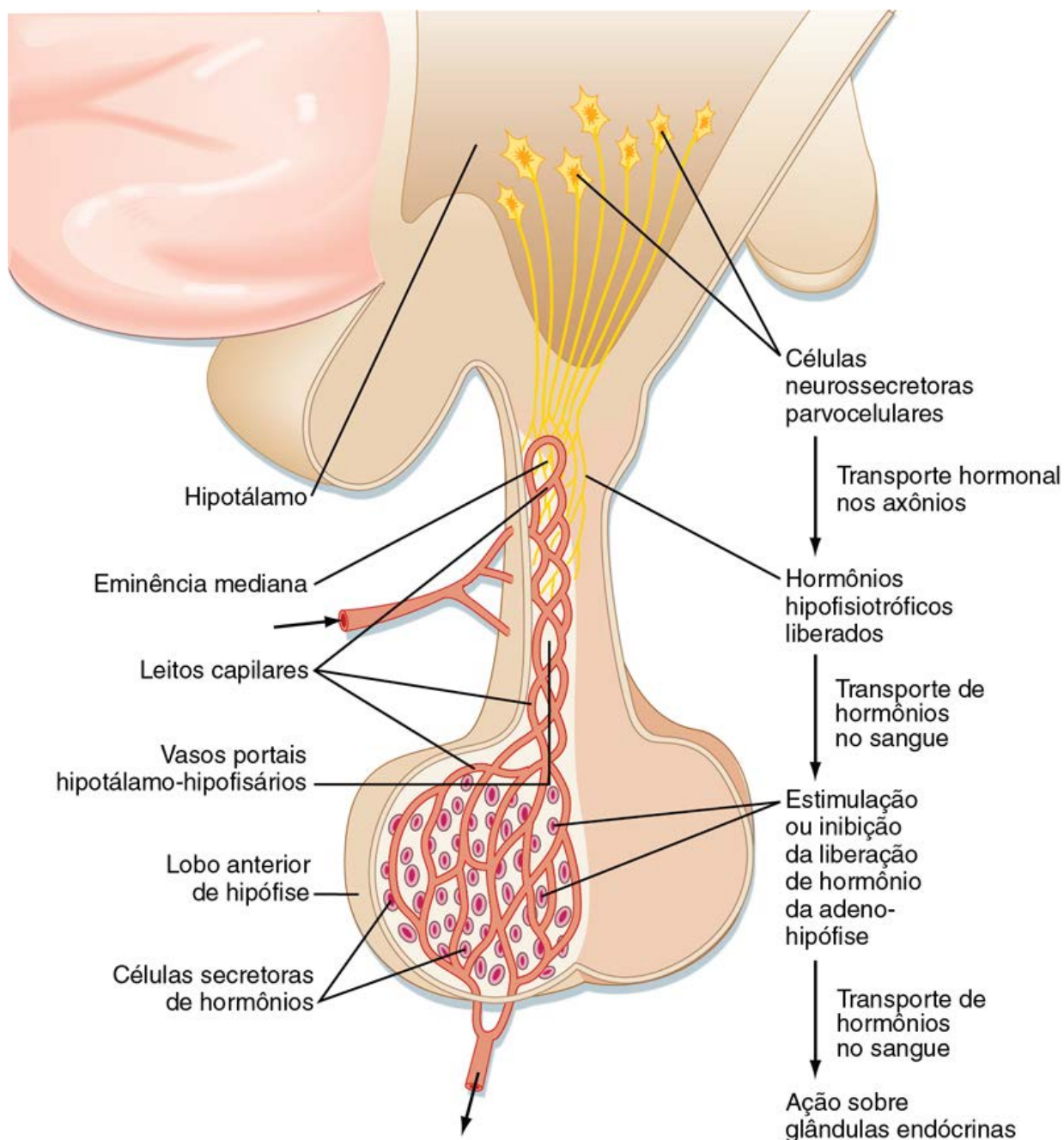


FIG. 41.7 Ligação neurovascular entre o hipotálamo e o lobo anterior (parte distal) da hipófise. Os neurônios neurosecretores “hipofisiotróficos” parvocelulares com vários núcleos hipotálâmicos projetam axônios para a eminência mediana, onde secretam hormônios liberadores (RHs). RHs fluem pelo pedículo hipofisário nos vasos portais hipotálamo-hipofisários para a adeno-hipófise. RHs (e hormônios inibidores de liberação [ver o texto]) regulam a secreção de hormônios tróficos dos cinco tipos celulares na adeno-hipófise. (De Larsen PR et al. [eds]. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

As células da adeno-hipófise constituem o nível intermediário dos eixos endócrinos. A adeno-hipófise secreta hormônios proteicos que são referidos como hormônios tróficos – hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, também chamado corticotrofina), o hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio do crescimento (GH) e prolactina (PRL) (Tab. 41.1). Com poucas exceções, os hormônios tróficos ligam-se a seus receptores cognatos nas glândulas endócrinas periféricas. Devido a essa organização, os hormônios tróficos hipofisários geralmente não agem diretamente na regulação das respostas fisiológicas (Cap. 38).

Os eixos endócrinos apresentam os seguintes aspectos importantes:

1. A atividade de um eixo específico normalmente é mantida em um ponto de ajuste (ou set point), que varia de um indivíduo para outro, geralmente dentro de uma faixa normal. O ponto de ajuste é determinado pela integração da estimulação hipotalâmica e da retroalimentação negativa do hormônio periférico. É importante observar que a retroalimentação negativa em geral não é exercida pelas respostas fisiológicas reguladas por um eixo endócrino específico, e sim pelo próprio hormônio periférico atuando na hipófise e no hipotálamo (Fig. 41.6). Portanto, se o nível de um hormônio periférico diminuir, a secreção de hormônios de liberação hipotalâmica e de hormônios tróficos hipofisários aumentará. Quando o nível do hormônio periférico aumentar, o hipotálamo e a hipófise diminuirão a secreção devido à retroalimentação negativa. Embora alguns parâmetros fisiológicos não endócrinos

(p. ex., hipoglicemia aguda) possam regular alguns eixos endócrinos, os eixos funcionam de modo semiautônomo em relação às alterações fisiológicas que produzem. Essa configuração significa que um hormônio periférico (p. ex., o hormônio da tireoide) pode regular múltiplos sistemas orgânicos sem que estes sistemas orgânicos exerçam uma regulação de retroalimentação negativa com o hormônio. Clinicamente, esta autonomia parcial significa que múltiplos aspectos da fisiologia de um paciente estão à mercê de qualquer perturbação que possa ocorrer em um eixo específico.

- Os neurônios hipofisiotróficos hipotalâmicos geralmente são secretados de modo pulsátil e são atrelados a ritmos diários e sazonais por informações do SNC. Além disso, os núcleos hipotalâmicos recebem uma variedade de impulsos neuronais dos níveis superiores e inferiores do encéfalo. Estes podem ser de curto prazo (p. ex., vários tipos de estresse/infecções) ou em longo prazo (p. ex., início da função reprodutiva na puberdade). Portanto, a inclusão do hipotálamo em um eixo endócrino permite a integração de uma quantidade considerável de informações para configurar ou alterar o ponto de ajuste daquele eixo. Clinicamente, isso significa que uma ampla faixa de estados neurogênicos complexos pode alterar a função hipofisária. O nanismo psicossocial é um exemplo notável, no qual crianças submetidas a abuso ou estresse emocional intenso apresentam menores taxas de crescimento como resultado da menor secreção de hormônio de crescimento pela hipófise.
- Níveis anormalmente baixos ou altos de um hormônio periférico (p. ex., hormônio da tireoide) podem ser decorrentes de um defeito no nível da glândula endócrina periférica (p. ex., tireoide), da hipófise ou do hipotálamo. Estas lesões são referidas como distúrbios endócrinos primários, secundários e terciários, respectivamente (Fig. 41.6). Um conhecimento abrangente das relações de retroalimentação em um eixo permite que o médico determine onde está situado o defeito. As deficiências endócrinas primárias tendem a ser mais graves porque geralmente envolvem a ausência completa do hormônio periférico.

Função Endócrina da Adeno-hipófise

A adeno-hipófise consiste nos seguintes tipos de células endócrinas: corticotrofos, tireotrofos, gonadotrofos, somatotrofos e lactotrofos (Tab. 41.1).

Corticotrofos

Os corticotrofos estimulam o córtex da adrenal como parte do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Os corticotrofos produzem o hormônio ACTH (corticotrofina), que estimula duas zonas do córtex da adrenal (Cap. 43). ACTH é um peptídeo de 39 aminoácidos que é sintetizado como parte de um pró-hormônio maior chamado pró-opiomelanocortina (POMC). Portanto, os corticotrofos também são referidos como células POMC. POMC contém a sequência peptídica do ACTH, duas isoformas do hormônio estimulante de melanócitos (MSH), endorfinas (opioides endógenos) e encefalinas (Fig. 41.8). Contudo, o corticotrofo humano expressa apenas o pró-hormônio convertase-1, que produz ACTH como único hormônio ativo secretado por estas células. Os outros fragmentos clivados a partir de POMC são o fragmento N-terminal e o hormônio β -lipotrófico (β -LPH), dos quais nenhum tem um papel fisiológico em humanos.

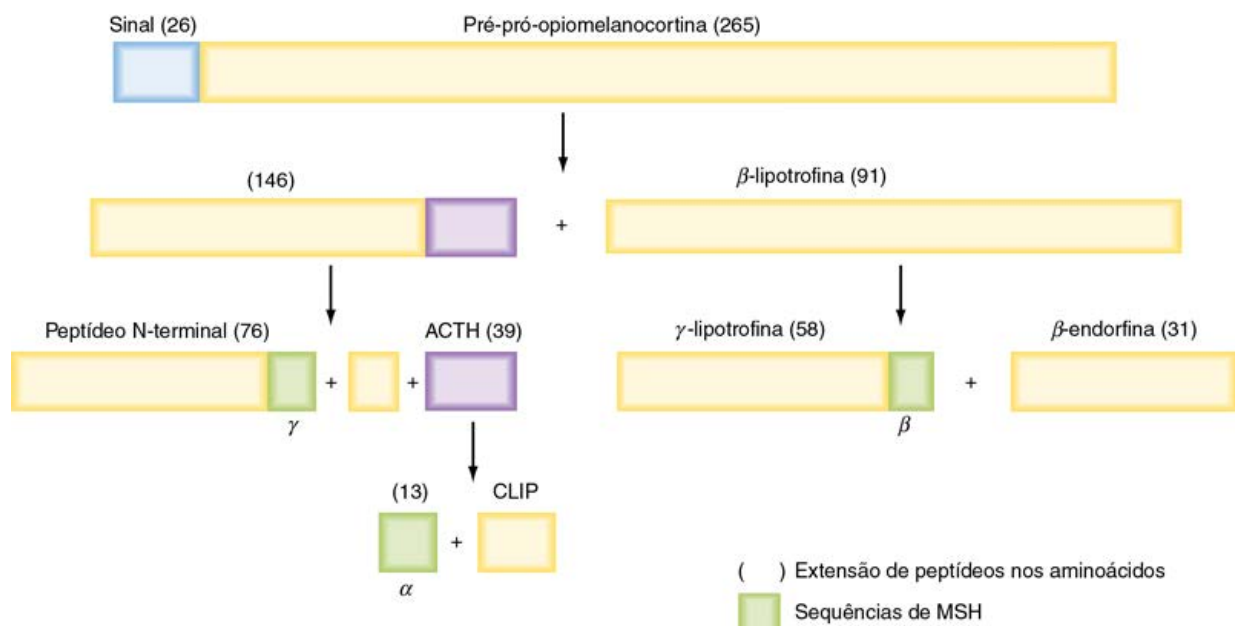


FIG. 41.8 A transcrição gênica original das pró-opiomelanocortina contém estruturas de múltiplos compostos bioativos. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CLIP, peptídeo intermediário semelhante à corticotrofina; MSH, hormônio estimulante de melanócitos. Observar que ACTH é o único peptídeo bioativo liberado pelo corticotrofo humano.

O ACTH circula como hormônio não ligado e apresenta uma meia-vida curta de aproximadamente 10 minutos. Ele se liga ao receptor de melanocortina-2 (MC2R) em células do córtex da adrenal (Fig. 41.9). ACTH aumenta de modo agudo a produção de cortisol e androgênios adrenais por meio de um aumento da expressão de genes de enzimas esteroidogênicas. Em longo prazo, ACTH promove o crescimento e a sobrevivência de duas zonas no córtex da adrenal (Cap. 43).

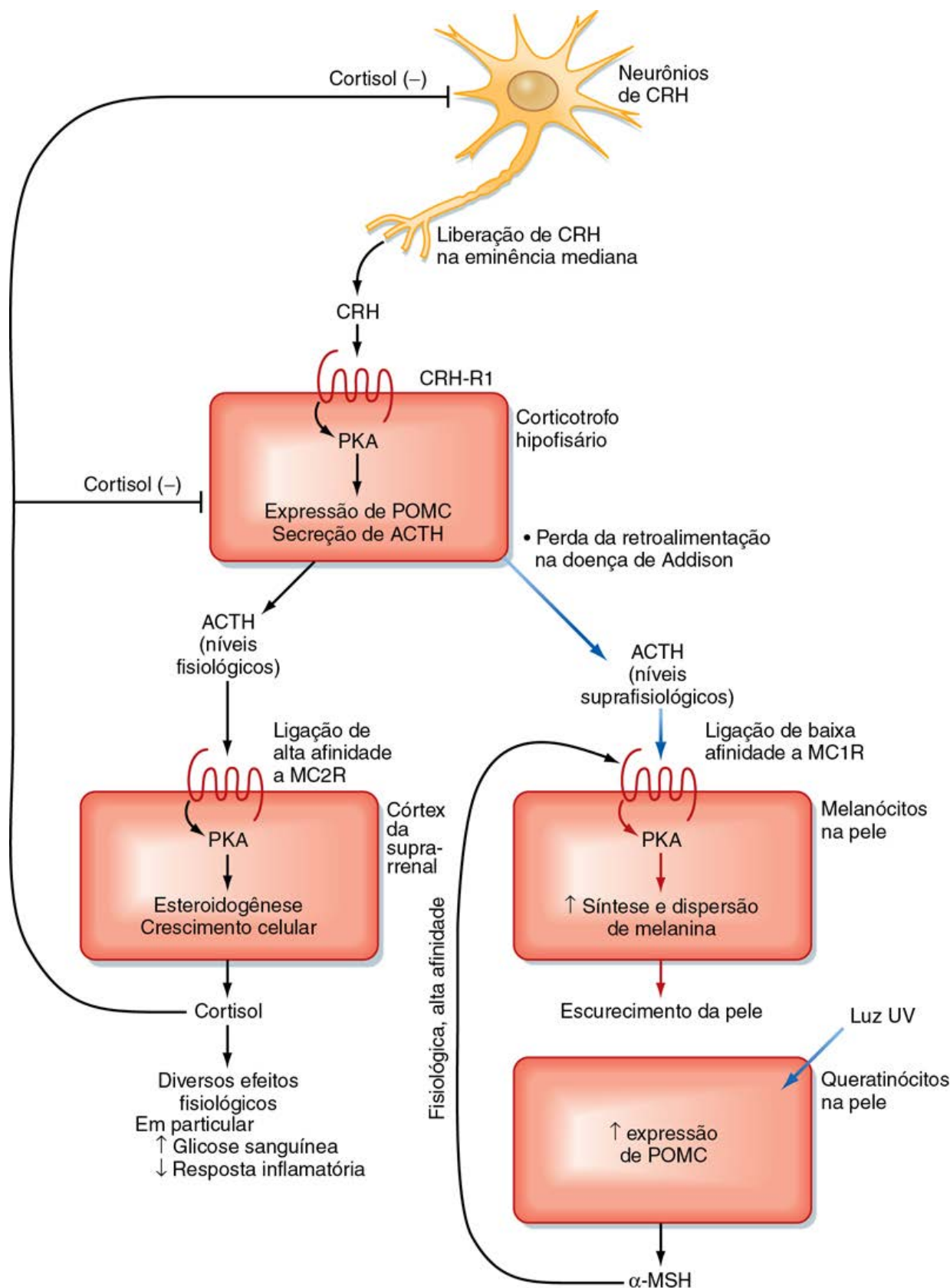


FIG. 41.9 Níveis normais de ACTH agem sobre MC2R para aumentar o cortisol. Níveis suprafisiológicos de ACTH decorrentes de uma diminuição da produção de cortisol agem tanto em MC2R quanto em MC1R nos melanócitos e causam escurecimento da pele. (Modificado de Porterfield SP, White BA. *Endocrine Physiology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

O ACTH está sob controle estimulatório do hipotálamo. Um subgrupo de neurônios hipotálâmicos parvocelulares expressa o peptídeo hormônio de liberação pró-corticotrofina (pró-CRH) (Tab. 41.1). Pró-CRH é processado até CRH, um

peptídeo amidado de 41 aminoácidos. CRH estimula agudamente a secreção de ACTH e aumenta a transcrição do gene POMC. Os neurônios parvocelulares que expressam CRH também expressam ADH, que potencializa a ação de CRH nos corticotrofos. A secreção de ACTH tem um padrão diurno pronunciado, com um pico no início da manhã e o nadir no fim da tarde (Fig. 41.10). Além disso, a secreção de CRH – e consequentemente a secreção de ACTH – é pulsátil.

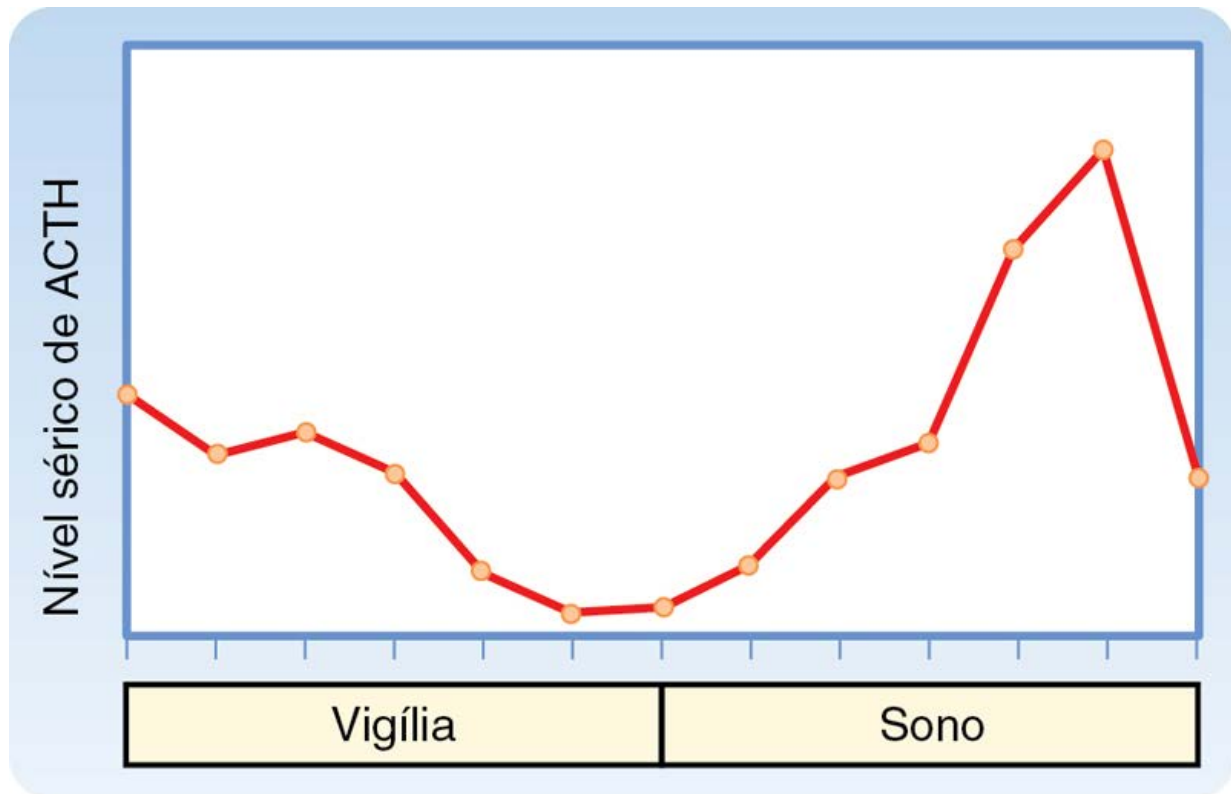


FIG. 41.10 Padrão diurno de ACTH sérico. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)



Ao nível celular

Em níveis suprafisiológicos, ACTH provoca o escurecimento da pele (p. ex., na doença de Cushing). Os queratinócitos na camada basal da epiderme também expressam o gene para POMC, mas ela é processada até α -MSH, em vez de ACTH. Os queratinócitos secretam α -MSH em resposta à luz ultravioleta e α -MSH age como fator parácrino nos melanócitos vizinhos para escurecer a pele. α -MSH liga-se a MC1R nos melanócitos. Em níveis muito altos, o ACTH pode apresentar uma reação cruzada com o receptor MC1R em melanócitos cutâneos (Fig. 41.9). Portanto, a maior pigmentação da pele é um indicador de excesso de ACTH circulante.

Existem múltiplos reguladores do eixo HPA e muitos deles são mediados pelo SNC (Fig. 41.11). Muitos tipos de estresse, tanto neurogênicos (p. ex., medo) quanto sistêmicos (p. ex., infecção), estimulam ACTH. Os efeitos do estresse são mediados por CRH e ADH por meio do SNC. A resposta a muitas formas de estresse intenso pode persistir apesar da retroalimentação negativa pelos altos níveis de cortisol. Isso significa que o hipotálamo tem a capacidade de alterar o ponto de ajuste do eixo HPA em resposta ao estresse. A depressão crônica grave pode redefinir o eixo HPA como resultado da hipersecreção de CRH e constitui um fator para o desenvolvimento do hipercortisolismo terciário. O cortisol exerce retroalimentação negativa sobre a hipófise, onde suprime a expressão do gene POMC e a secreção de ACTH, e sobre o hipotálamo, onde diminui a expressão do gene de pró-CRH e a liberação de CRH. Uma vez que cortisol tem efeitos profundos sobre o sistema imunológico (Cap. 43), o eixo HPA e o sistema imunológico estão intimamente ligados. Além disso, as citocinas – particularmente as interleucinas (IL)-1, IL-2 e IL-6 – estimulam o eixo HPA.

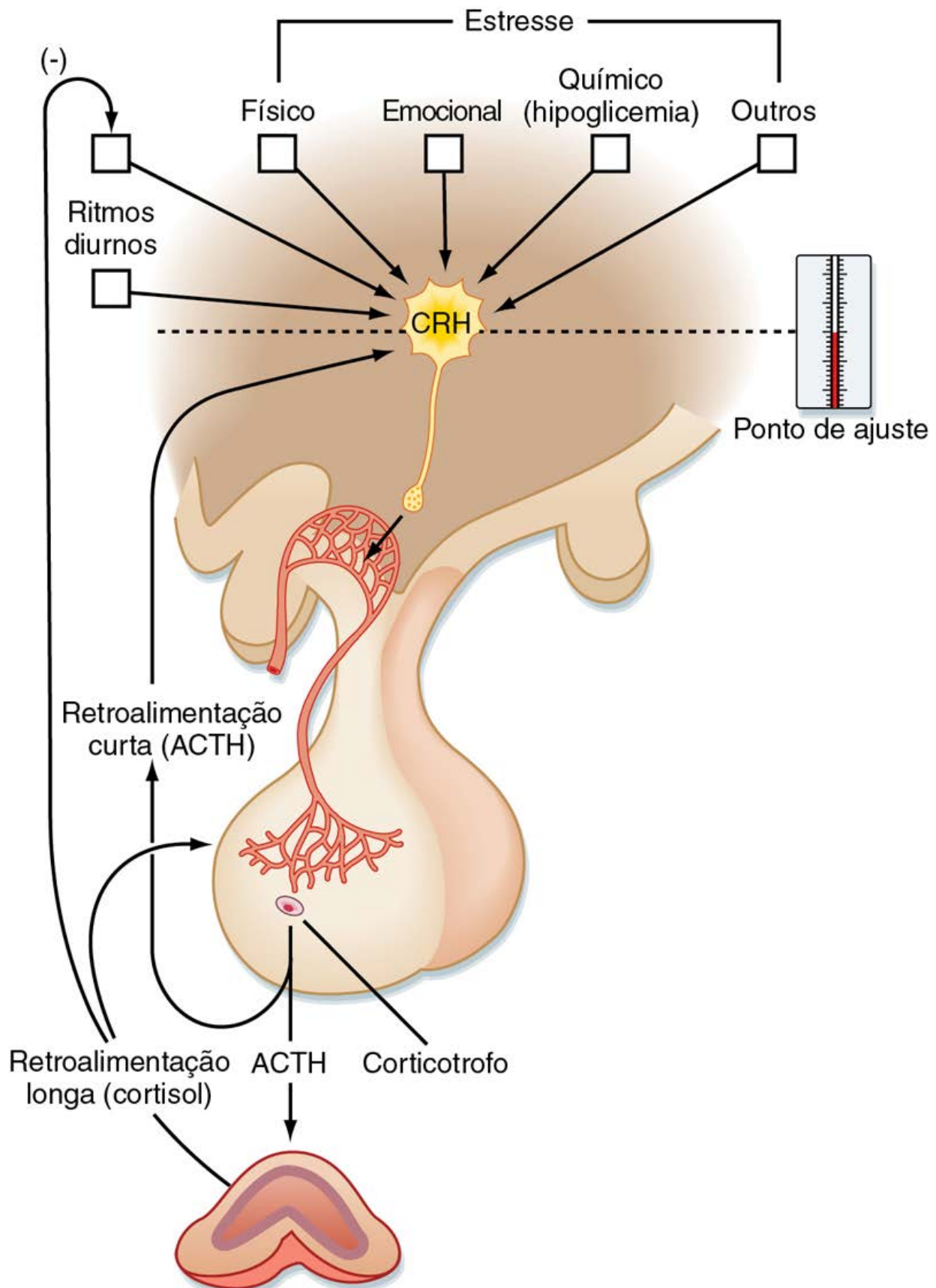


FIG. 41.11 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ilustrando os fatores que regulam a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). ACTH, hormônio adrenocorticotrófico. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

Tireotrofos

Tireotrofos regulam a função da tireoide secretando o hormônio TSH (tireotrofina) como parte do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. TSH é um dos três hormônios glicoproteicos hipofisários (Tabela 41.1), que também incluem FSH e LH (discutidos adiante). TSH é um heterodímero composto por uma subunidade α , chamada subunidade de α -glicoproteína (α -GSU) e uma subunidade β (β -TSH) (Fig. 41.12). A α -GSU é comum a TSH, FSH e LH, enquanto a subunidade β é específica para o hormônio (ou seja, β -TSH, β -FSH e β -LH são todas específicas). A glicosilação das

subunidades aumenta sua estabilidade na circulação e potencializa a afinidade e a especificidade dos hormônios por seus receptores. As meias-vidas de TSH, FSH e LH (e do hormônio glicoproteico placentário semelhante a LH, gonadotrofina coriônica humana [hCG]) são relativamente longas, variando de dezenas de minutos a várias horas.

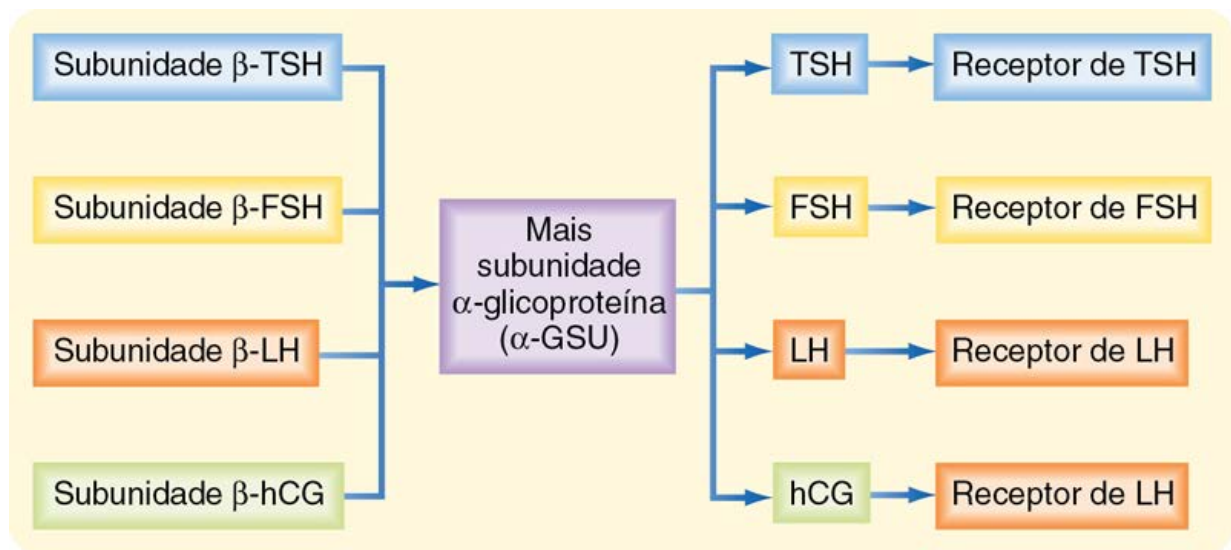
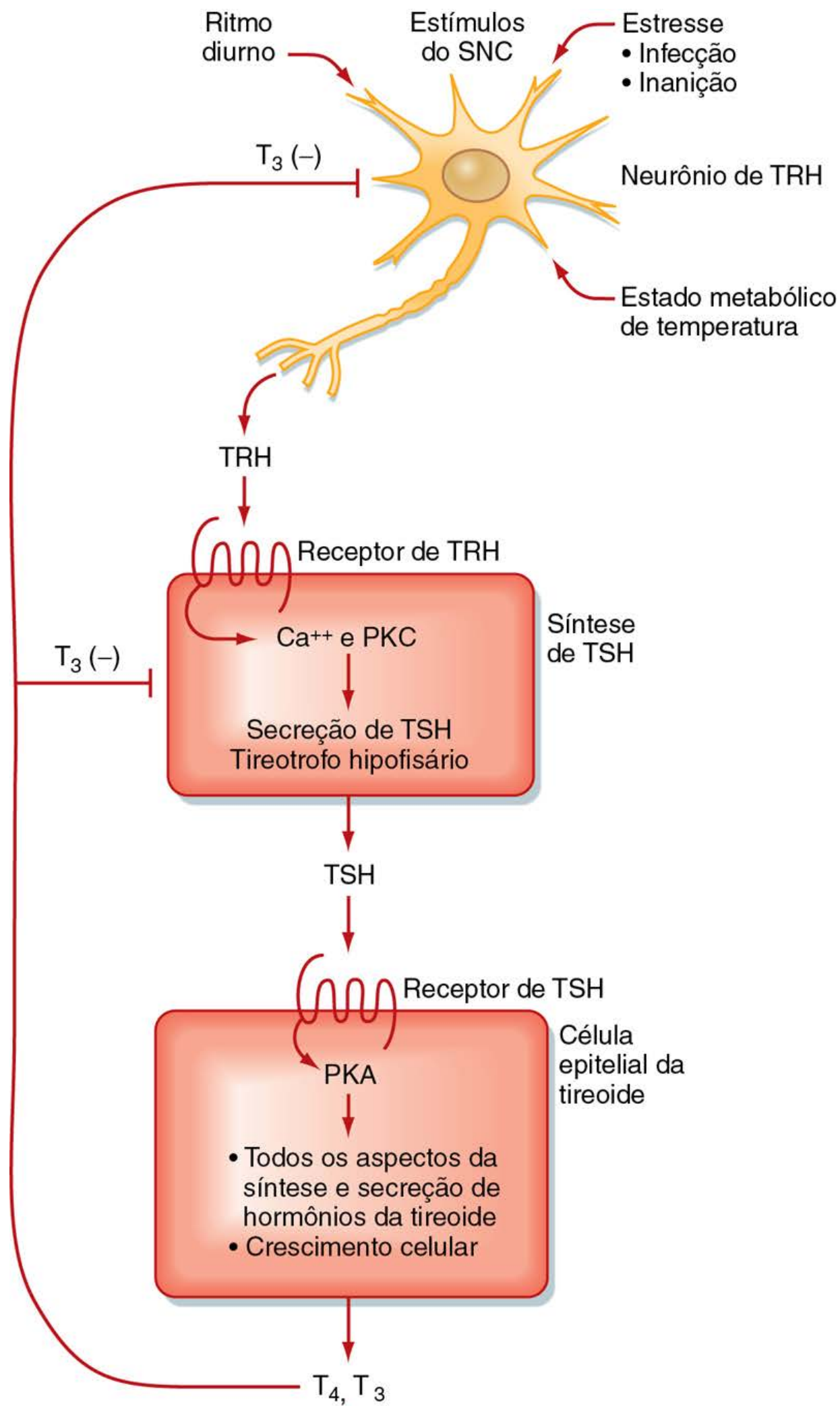


FIG. 41.12 Hormônios glicoproteicos hipofisários. hCG é fabricada pela placenta (Cap. 44) e liga-se ao receptor de LH. FSH, hormônio folículo-estimulante; hCG, gonadotrofina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

TSH liga-se ao receptor nas células de foliculo da tireoide (Cap. 42). Como discutido no Capítulo 42, a produção de hormônios da tireoide é um processo complexo de múltiplas etapas e TSH estimula essencialmente todos os aspectos da função tireoidiana. TSH também tem um efeito trófico potente e estimula a hipertrofia, hiperplasia e sobrevida das células epiteliais da tireoide. Em regiões geográficas onde a disponibilidade de iodo é limitada (o iodo é necessário para a síntese dos hormônios tireoidianos), os níveis de TSH estão elevados devido a uma redução da retroalimentação negativa. Níveis elevados de TSH podem produzir um crescimento notável da tireoide, produzindo um aumento expressivo do tamanho da glândula, que se torna visível no pescoço, o denominado bócio.

O tireotrofo hipofisário é estimulado pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (Tab. 41.1). O TRH, produzido por um subgrupo de neurônios hipotalâmicos parvocelulares, é um tripeptídeo com ciclização de uma glutamina em sua terminação N (piro-Glu) e uma terminação C amidada. TRH é sintetizado como um pró-hormônio maior que contém seis cópias de TRH em sua sequência. Liga-se ao receptor de TRH nos tireotrofos (Fig. 41.13). Os neurônios de TRH são regulados por vários estímulos mediados no SNC e o TRH é liberado de acordo com um ritmo diurno (mais alto durante as horas da noite para o dia e mais baixo por volta do horário do jantar). A secreção de TRH também é regulada pelo estresse, mas em contraste com CRH, o estresse inibe a secreção de TRH. Isso inclui estresse físico, inanição e infecção. A triiodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4) (esta última por meio de uma conversão mediada pela deiodinase do tipo 2 para T_3 ; Cap. 42) efetuam uma retroalimentação negativa tanto nos tireotrofos hipofisários quanto nos neurônios produtores de TRH. Os hormônios tireoidianos reprimem a expressão de β -TSH e a sensibilidade dos tireotrofos hipofisários a TRH e ao mesmo tempo inibem a produção e a secreção de TRH pelos neurônios parvocelulares.





Diversos efeitos fisiológicos

FIG. 41.13 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C; T_3 , triiodotironina (forma ativa do hormônio tireoidiano); T_4 , tiroxina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireoide. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)



Na clínica

Durante o desenvolvimento embrionário, os neurônios de GnRH migram para o hipotálamo mediobasal a partir do placode nasal. Pacientes com a síndrome de Kallmann apresentam hipogonadismo hipogonadotrófico terciário, muitas vezes associado à perda do sentido de olfato (anosmia). Isso é decorrente de uma mutação no gene KAL, que provoca uma impossibilidade dos precursores neuronais de GnRH migrarem adequadamente para o hipotálamo e estabelecerem uma conexão neurovascular com a parte distal.

O Gonadotrofo

O gonadotrofo secreta FSH e LH (coletivamente chamados de gonadotrofinas) e regula a função gonadal nos dois sexos. Desse modo, o gonadotrofo tem um papel integral no eixo hipotálamo-hipófise-testículo e no eixo hipotálamo-hipófise-ovário ([Fig. 41.14](#)).

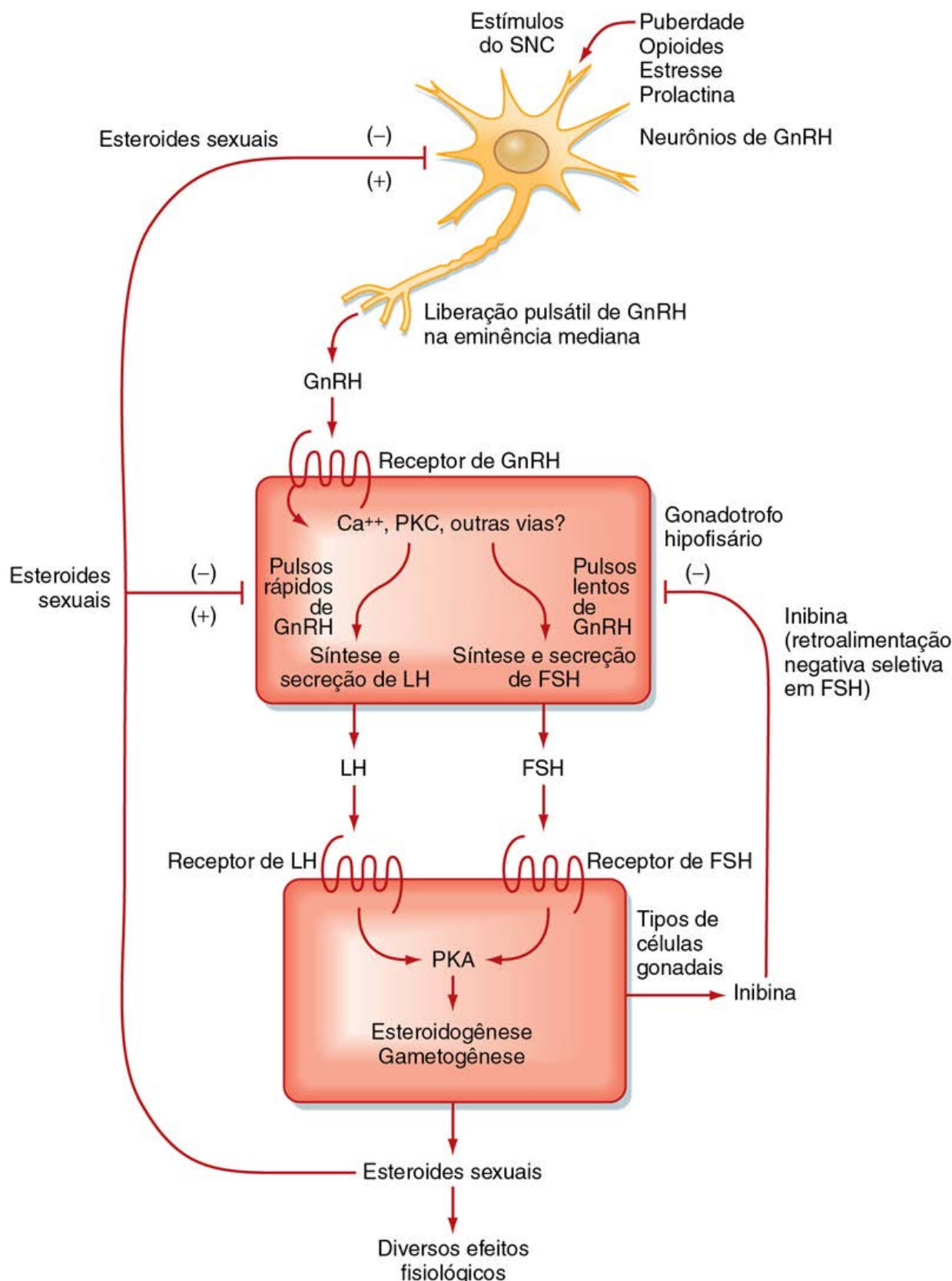


FIG. 41.14 Eixo hipotálamo-hipófise-gônada. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante. (Modificado de Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

FSH e LH são segregados em diferentes grânulos secretores e não são secretados em quantidades equimolares (em contraste a ADH e neurofisina, por exemplo). Isso permite uma regulação e secreção independentes de FSH/LH pelos gonadotrofos. As ações de FSH e LH sobre a função gonadal são complexas, especialmente nas mulheres, e serão discutidas em detalhes no [Capítulo 44](#). Em geral, as gonadotrofinas promovem a secreção de testosterona em homens e a secreção de estrogênios e progesterona em mulheres. FSH também aumenta a secreção de um hormônio proteico relacionado ao fator de crescimento transformador (TGF)- β chamado de inibina nos dois sexos.

A secreção de FSH e LH é regulada por um hormônio de liberação hipotalâmico, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH; antigamente chamado LHRH). GnRH é um peptídeo de 10 aminoácidos produzido por um subgrupo de neurônios de GnRH hipotalâmicos parvocelulares ([Fig. 41.14](#)). GnRH é produzido como um pró-hormônio

maior e, como parte de seu processamento até um decapeptídeo, é modificado por ciclização de uma glutamina (piro-Glu) em sua terminação N e uma terminação C amidada.

GnRH é liberado de modo pulsátil (Fig. 41.15) e tanto a secreção pulsátil quanto a frequência de pulsos têm efeitos importantes sobre o gonadotrofo. A infusão contínua de GnRH regula negativamente o receptor de GnRH, consequentemente produzindo uma diminuição da secreção de FSH e LH. Em contraste, a secreção pulsátil não dessensibiliza o gonadotrofo ao GnRH e a secreção de FSH e LH é normal. Com uma frequência de um pulso por hora, GnRH aumenta preferencialmente a secreção de LH (Fig. 41.16). Com uma frequência mais lenta de um pulso a cada três horas, GnRH aumenta preferencialmente a secreção de FSH. As gonadotrofinas aumentam a síntese de esteroides sexuais (Fig. 41.14). Em homens, a testosterona e os estrogênios apresentam retroalimentação negativa na hipófise e no hipotálamo. A progesterona exógena também inibe a função da gonadotrofina em homens e foi considerada como um possível componente de uma pílula contraceptiva masculina. Além disso, a inibina efetua uma retroalimentação negativa e seletiva sobre a secreção de FSH em homens e mulheres. Nas mulheres, a progesterona e a testosterona realizam a retroalimentação negativa sobre a função gonadotrófica no hipotálamo e na hipófise. Em baixas doses, o estrogênio também exerce retroalimentação negativa sobre a secreção de FSH e LH. Contudo, altos níveis de estrogênios mantidos por três dias causam um pico de LH e, em menor grau, secreção de FSH. Esta retroalimentação positiva, que é crítica na promoção da ovulação, é observada no hipotálamo e na hipófise. No hipotálamo, a amplitude e a frequência de pulsos de GnRH aumentam. Na hipófise, os altos níveis de estrogênios aumentam muito a sensibilidade do gonadotrofo ao GnRH, tanto por um aumento dos níveis do receptor de GnRH quanto por uma otimização sinalização pós-receptor (Cap. 44).

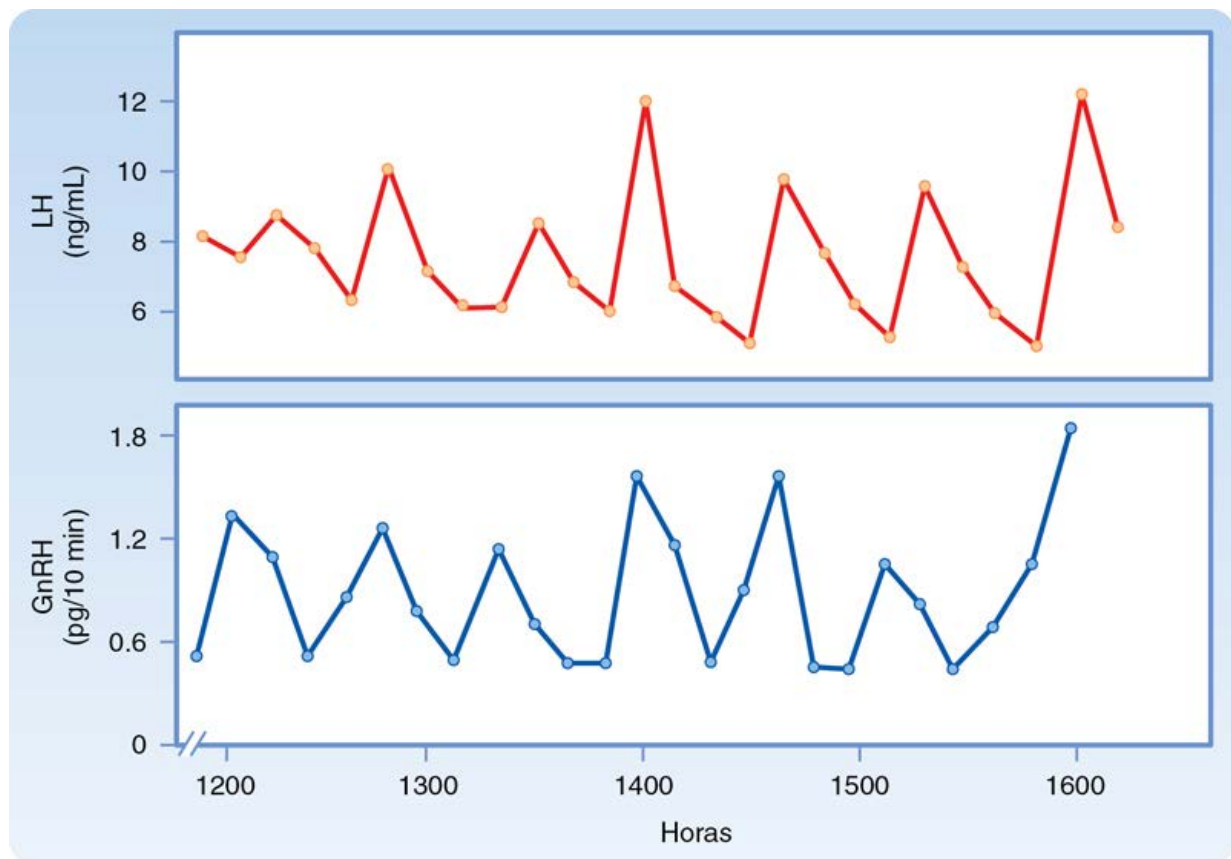


FIG. 41.15 Flutuação dos níveis plasmáticos de LH em veias periférica e níveis plasmáticos de GnRH na veia porta de ovelhas fêmeas não anestesiadas e ovariectomizadas. Cada pulso de LH é coordenado com um pulso de GnRH. Isso confirma a opinião de que o caráter pulsátil da liberação de LH é dependente do estímulo pulsátil da hipófise por GnRH. (De Levine J et al. *Endocrinology* 1982;111:1449.)

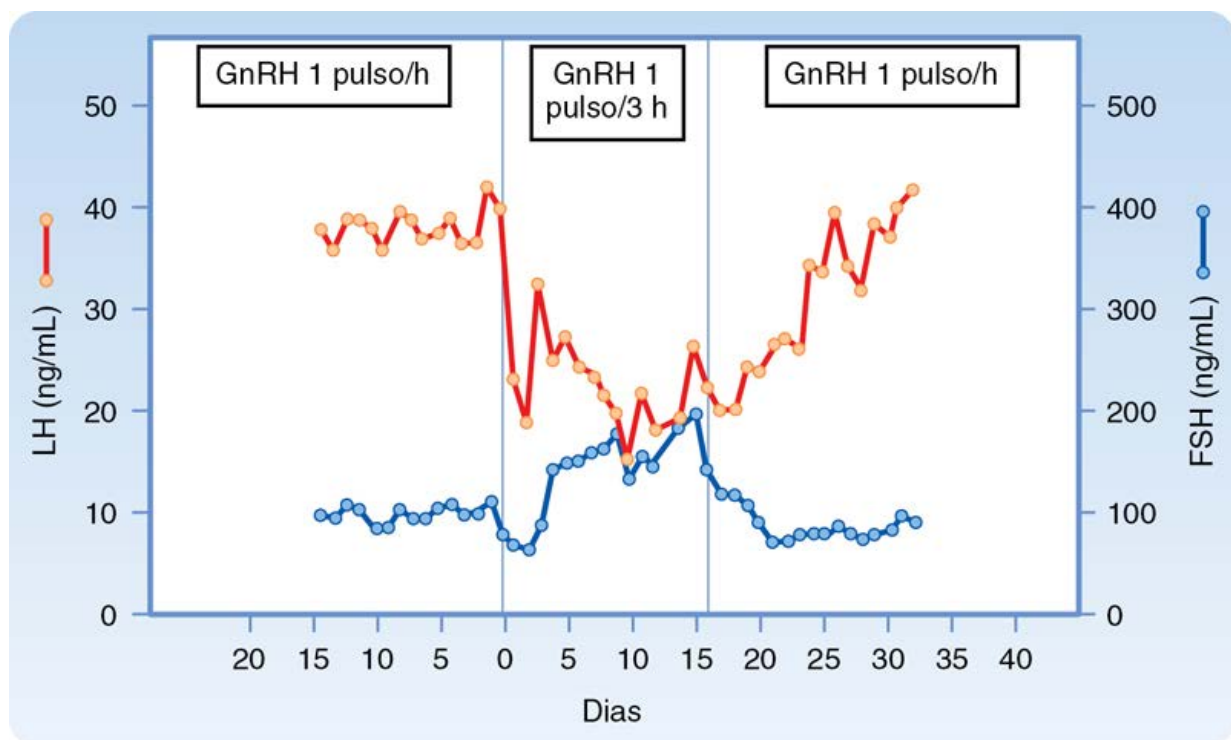


FIG. 41.16 Regulação codificada por frequência da secreção de FSH e LH nos gonadotrofos. Uma alta frequência de GnRH (1 pulso/h) estimula preferencialmente a secreção de LH, enquanto uma frequência mais lenta de GnRH promove a secreção de FSH. (De Larsen PR et al [eds]. Williams Textbook of Endocrinology, 10thed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

O Somatotrofo

O somatotrofo produz GH (somatotrofina) e faz parte do eixo hipotálamo-hipófise-fígado (Fig. 41.17). Um alvo importante de GH é o fígado, onde ele estimula a produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I. GH é uma proteína de 191 aminoácidos semelhante a PRL e ao lactogênio placentário humano (hPL); coerentemente existe alguma sobreposição da atividade destes hormônios. Múltiplas formas de GH estão presentes no soro, com a forma de 191 aminoácidos (22 kDa) representando aproximadamente 75% do GH circulante. O receptor de GH é um membro da família de receptores da citocina/GH/PRL/eritropoetina e, como tal, está ligado à via de sinalização de JAK/STAT (Cap. 3). O GH humano também pode atuar como agonista no receptor de PRL. Aproximadamente 50% da forma de 22 kDa de GH no soro estão ligados à proteína de ligação a GH (GHBP), que é derivada da porção N-terminal (o domínio extracelular) do receptor de GH. Indivíduos com síndrome de Laron, que não têm receptores normais de GH, mas apresentam secreção normal de GH não demonstram níveis detectáveis de GHBP no soro. GHBP reduz a eliminação renal e consequentemente aumenta a meia-vida biológica de GH, que corresponde a aproximadamente 20 minutos. O fígado e os rins são os principais locais de degradação de GH.

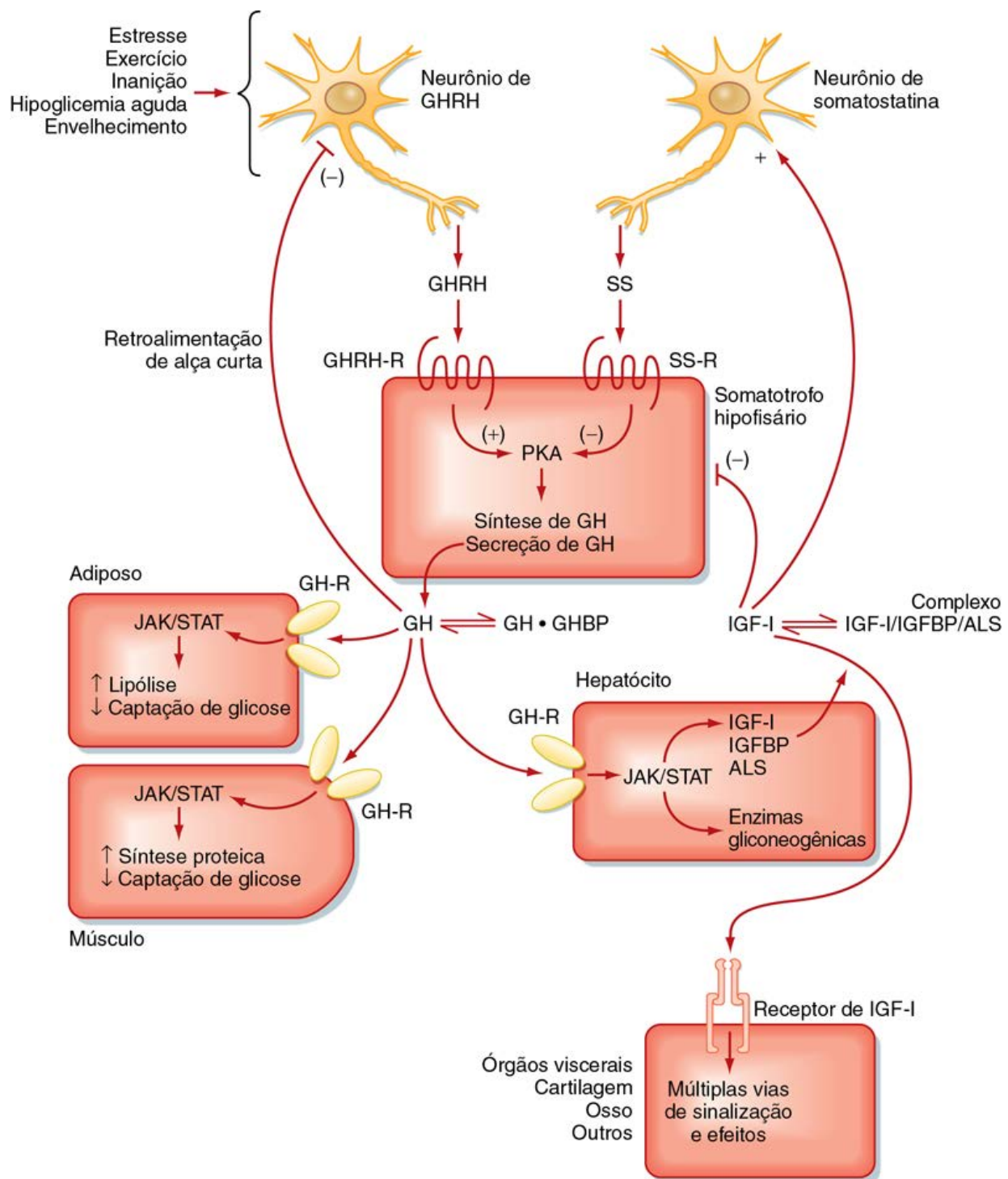


FIG. 41.17 Eixo hipotálamo-hipófise-fígado. ALS, subunidade lábil ácida; GHP, proteína de ligação ao hormônio de crescimento; GHRH, hormônio de liberação do hormônio do crescimento; IGFBP, proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina; IGF-I, fator de crescimento semelhante à insulina I; SS, somatostatina. (De Porterfield SP, White BA. Endocrine Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007.)

A secreção de GH está sob controle positivo/negativo duplo pelo hipotálamo (Fig. 41.17). O hipotálamo estimula a secreção de GH predominantemente pelo peptídeo hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH). Esse hormônio é um membro da família dos polipeptídeos intestinais vasoativos (VIP)/secretina/glucagon e é processado a partir de um pró-hormônio maior em um peptídeo de 44 aminoácidos com uma terminação C amidada. GHRH aumenta a secreção de GH e a expressão do gene de GH. O hipotálamo inibe a síntese e a liberação hipofisária de GH por meio do peptídeo somatostatina. Na adeno-hipófise, a somatostatina inibe a liberação de GH e TSH. A secreção de GH também é estimulada pela ghrelina, que atua por meio do receptor secretagogo de GH nos somatotrofos. A ghrelina é produzida principalmente no estômago, mas também é expressa no hipotálamo. A ghrelina aumenta o apetite e pode servir como um sinal para coordenar a aquisição de nutrientes com o crescimento.

A retroalimentação negativa primária sobre o somatotrofo é exercida pelo IGF-I (Fig. 41.17). GH estimula a produção de IGF-I pelo fígado e, então, o IGF-I inibe a síntese e a secreção de GH pela hipófise e hipotálamo em uma alça de “retroalimentação longa” clássica. Além disso, GH exerce uma retroalimentação negativa sobre a liberação de GHRH por meio de uma alça de “retroalimentação curta”. GH também aumenta a liberação de somatostatina.

A secreção de GH, como a de ACTH, demonstra ritmos diurnos proeminentes, com a secreção máxima ocorrendo no início da manhã logo antes de despertar. Sua secreção é estimulada durante o sono profundo de ondas lentas (estágios III e IV). A secreção de GH é lenta durante o dia. Esse ritmo é atrelado aos padrões de sono-vigília e não aos padrões de luz-escurecimento, portanto ocorre um desvio de fase em pessoas que trabalham em turnos noturnos. Como é típico dos hormônios da adeno-hipófise, a secreção de GH é pulsátil. Os níveis de GH no soro variam muito (0 a 30 ng/mL, com a maioria dos valores em geral situados entre 0 e 3). Devido a essa variação acentuada e à heterogeneidade do GH circulante, a medida dos níveis séricos de GH tem utilidade clínica limitada. Uma vez que a secreção de IGF-I é regulada por GH e apresenta uma meia-vida mais longa que amorteceria as alterações pulsáteis e diurnas da secreção de GH, ela pode ser usada para determinar o estado do eixo GH, especialmente em pacientes jovens.

A secreção de GH é regulada de modo diferencial dependendo do estado fisiológico. GH é classificado como um dos “hormônios de estresse” e é aumentado por estresse neurogênico e físico. Ele promove a lipólise, aumenta a síntese proteica e antagoniza a capacidade de redução dos níveis de glicose sanguínea pela insulina. Portanto, não é surpreendente que a hipoglicemia aguda seja um estímulo para a secreção de GH e que GH seja classificado como hormônio hiperglicemiante. Uma elevação da concentração sérica de alguns aminoácidos também estimula a secreção de GH; a administração de arginina é usada para teste de estímulo de secreção de GH. Em contraste, um aumento da glicose sanguínea ou de ácidos graxos livres inibe a secreção de GH. A obesidade também inibe a secreção de GH, em parte devido a uma resistência à insulina (hiperglicemia relativa) e aumento dos ácidos graxos livres circulantes. Inversamente, exercício e inanição estimulam a secreção de GH.

O padrão vitalício de secreção de GH é mostrado na [Figura 41.18](#). A secreção de GH aumenta no período neonatal, quando o crescimento se torna dependente de GH e IGF-I. A secreção permanece elevada durante toda a infância e atinge um pico na puberdade, quando o estrogênio (nas mulheres e também nos homens pela aromatização) promove taxas ainda maiores de secreção de GH. O hormônio da tireoide também aumenta a secreção de GH e IGF-I para favorecer o crescimento e a maturação óssea. Os adultos continuam a produzir GH, coerentemente com seu papel no metabolismo, antes que seus níveis diminuam durante a senescência.

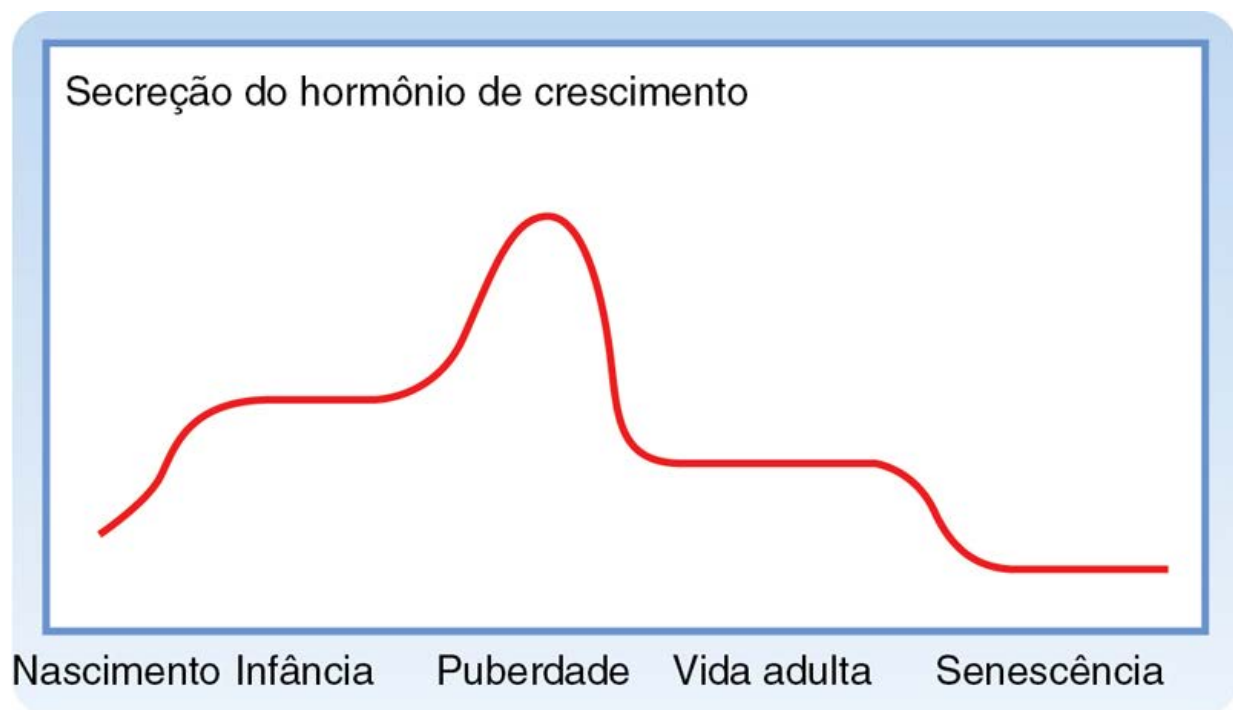


FIG. 41.18 Padrão vitalício de secreção de GH. Os níveis de GH são maiores em crianças que em adultos, com um período de pico durante a puberdade. A secreção de GH diminui com o envelhecimento.

IGFs são hormônios multifuncionais que regulam a proliferação, a diferenciação e o metabolismo celular. Esses hormônios proteicos lembram a insulina em termos de estrutura e função. Os dois hormônios desta família, IGF-I e IGF-II, são produzidos em muitos tecidos e apresentam ações autócrinas, parácrinas e endócrinas. IGF-I é a forma principal produzida na maioria dos tecidos adultos. IGF-II é a principal forma produzida no feto, onde regula o crescimento tanto do feto quanto da placenta, de um modo independente de GH. Os dois hormônios são estruturalmente semelhantes à pró-insulina, com IGF-I exibindo 42% de homologia estrutural com a pró-insulina. IGFs e insulina apresentam reatividade cruzada no receptor; IGFs em alta concentração mimetizam as ações metabólicas da insulina. Tanto IGF-I quanto IGF-II atuam pelos receptores IGF tipo I, que são semelhantes aos receptores de insulina e do fator de crescimento epidérmico (EGF) e contêm atividade intrínseca de tirosina quinase. Contudo, IGF-II também se liga ao receptor de IGF/manose-6-fosfato tipo II. Esse receptor não lembra o receptor de insulina, não apresenta atividade intrínseca de tirosina quinase e provavelmente serve para limitar a sinalização de IGF-II pelo receptor de tipo I. IGFs estimulam a captação de glicose e aminoácidos e a síntese de proteínas e DNA. Inicialmente eram chamados de somatomedinas devido a suas ações de

mediação de crescimento sobre a cartilagem, os ossos e outros órgãos. Originalmente foi proposto que o IGF-I seria produzido exclusivamente no fígado após a estimulação por GH. Durante a puberdade, quando os níveis de GH aumentam (Fig. 41.19), os níveis de IGF-I também aumentam paralelamente. Contudo, atualmente sabe-se que IGFs são produzidos em muitos tecidos extra-hepáticos, apresentando ações autócrinas e parácrinas. Algumas dessas ações estão sob controle de GH, enquanto outras não. No osso, por exemplo, IGF-I apresenta efeitos endócrinos e parácrinos sobre o crescimento linear, alguns dos quais são independentes de GH. Hormônios como o paratormônio (PTH) e o estradiol também representam estímulos efetivos para a produção de IGF-I pelos osteoblastos. Ao mesmo tempo, GH exerce efeitos estimulantes sobre a placa de crescimento, que são independentes de IGF-I. O fígado parece ser a fonte predominante do pool circulante de IGF-I (Fig. 41.19).

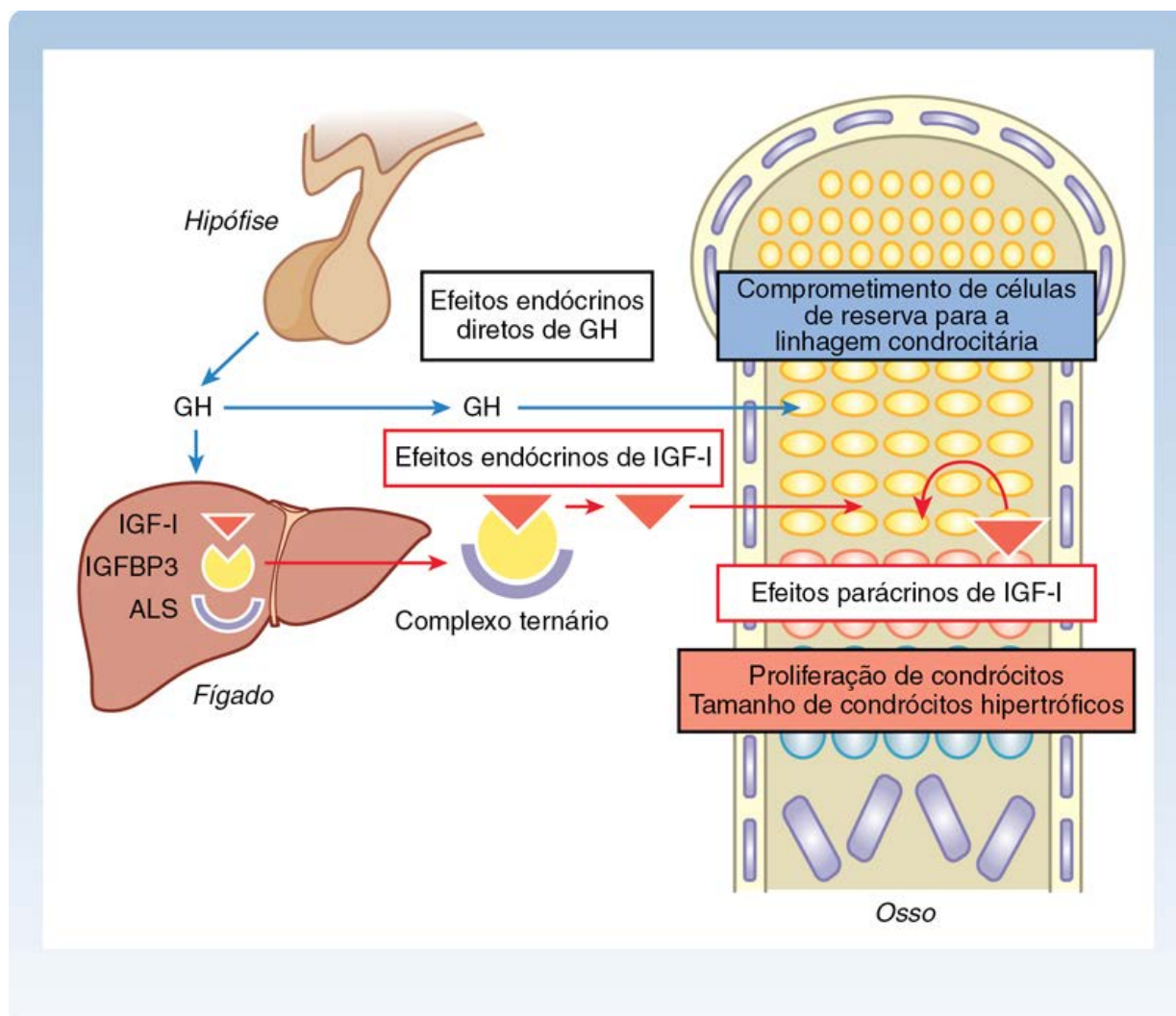


FIG. 41.19 Relação entre GH e IGF-I. GH tem ações endócrinas diretas sobre o crescimento e estimula a produção de IGF-I, IGFBP-3 e ALS no fígado. IGF-I circulante exerce ações endócrinas em órgãos-alvo. IGF-1 também é produzido localmente no osso, onde exerce efeitos parácrinos. Parte, mas não toda a produção local de IGF-I é dependente de GH.

Essencialmente, todos os IGFs circulantes são transportados no soro ligados a proteínas de ligação a IGF (IGFBP). IGFBP-3 liga-se a IGF e então é associada a outra proteína chamada subunidade lábil ácida (ALS) (Fig. 41.19). GH estimula a produção hepática de IGF-I, IGFBP-3 e ALS. O complexo IGFBP-3/ALS/IGF-I media o transporte e a biodisponibilidade de IGF-I. Embora IGFBPs em geral inibam a ação de IGF, elas aumentam muito a meia-vida biológica de IGFs (até 12 horas). As IGFBP proteases degradam IGFBP e atuam na produção de IGFs livres (ou seja, ativos) localmente. Isso é interessante no contexto de cânceres sensíveis a IGF (p. ex., câncer de próstata), que podem sobre-expressar uma ou mais IGFBP proteases.

Ações do Hormônio do Crescimento

O GH desempenha um papel duplo no metabolismo, que é altamente dependente do contexto fisiológico. Correndo o risco de uma simplificação excessiva, seus papéis duplos são: (1) promover o crescimento e o anabolismo proteico quando o estado nutricional for favorável e (2) alternar o consumo de combustíveis para lipídeos, poupando glicose no estado de jejum.

O GH atua por um receptor de GH específico (GHR), que é um membro da família de receptores de citocina. Um dímero de GHR liga-se a GH, desencadeando a ativação da via de sinalização JAK/STAT (Fig. 41.17). Isso provoca a fosforilação de

STAT5b, que é translocado para o núcleo para estimular a transcrição dos genes sensíveis a GH. Vias de sinalização adicionais ativadas por GH incluem MAPK e PI3K, entre outras.

Após a ingestão de alimentos, o GH é um hormônio anabólico proteico que aumenta a captação celular de aminoácidos e a incorporação em proteínas. Como consequência, ele produz retenção de nitrogênio (balanço nitrogenado positivo) e diminui a produção de ureia. Foi proposto que o desgaste muscular que ocorre simultaneamente com o envelhecimento seria causado pelo menos em parte pela diminuição da secreção de GH que ocorre na senescência. Em crianças, o GH aumenta o crescimento esquelético, muscular e visceral; crianças sem GH apresentam retardo do crescimento ou nanismo. O GH promove o crescimento da cartilagem e crescimento linear e por aposição em ossos longos (Fig. 41.20, cabeças de seta verdes).

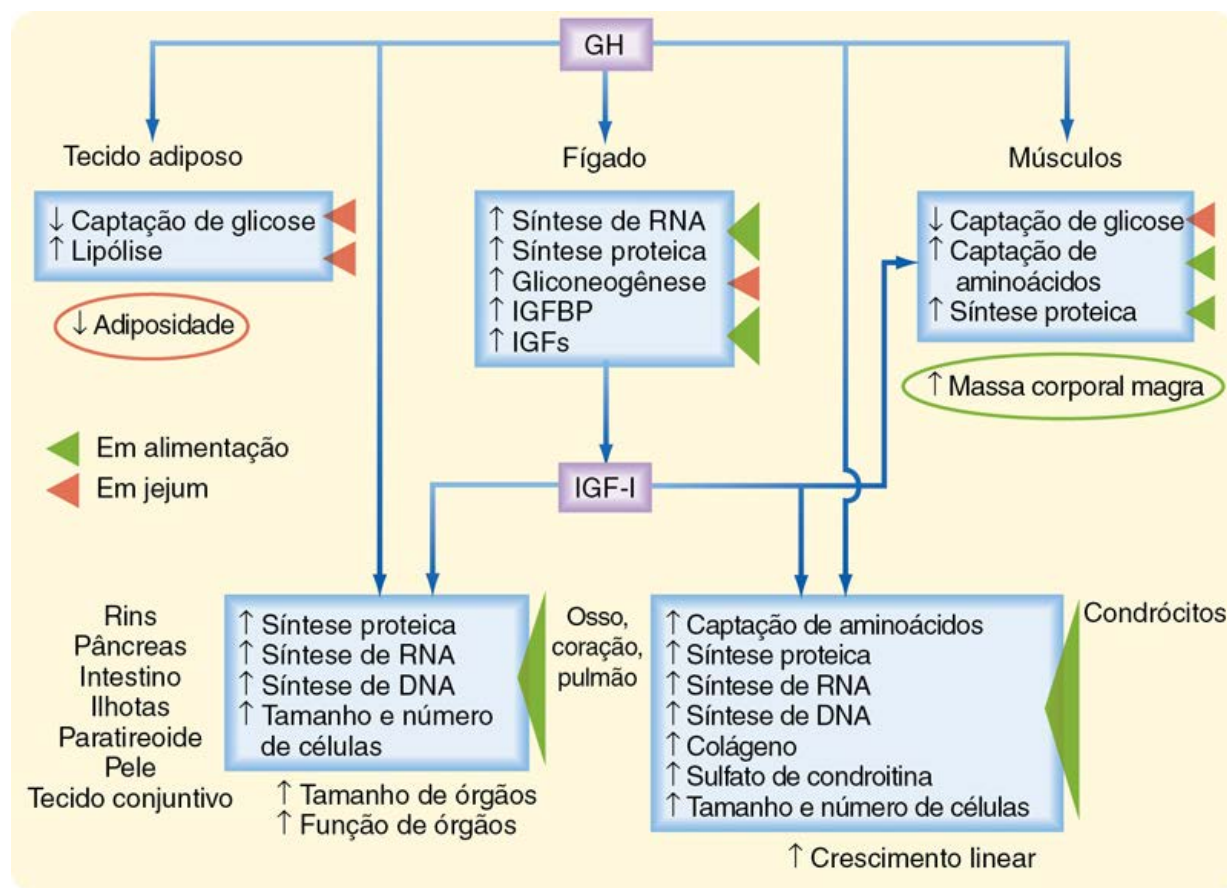


FIG. 41.20 Efeitos biológicos de GH e IGF-I. Efeitos promotores do crescimento anabólicos que ocorrem quando o estado nutricional é favorável são indicados pelas cabeças de seta verdes. Efeitos metabólicos de GH que mobilizam gordura ao mesmo tempo em que poupam glicose e proteína durante jejum são indicados pelas cabeças de seta vermelhas. IGFBP, proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina.

Embora GH seja um estimulante efetivo da produção de IGF, essa resposta requer insulina, que favorece a expressão do receptor de GH e a sinalização em hepatócitos. Quando um suprimento equilibrado de nutrientes está disponível, maiores níveis séricos de glicose estimulam a secreção de insulina e os altos níveis séricos de aminoácidos promovem a secreção de GH (Fig. 41.21, acima). Essas condições são apropriadas para o crescimento e o GH, por sua vez, estimula a produção de IGF-I pelo fígado. IGFs são mitogênicos e têm efeitos anabólicos profundos em muitos órgãos e tecidos, incluindo músculos, cartilagem e ossos. Em conjunto, GH e IGF-I promovem a proliferação, diferenciação e hipertrofia de condrócitos durante o processo de ossificação endocondral (Fig. 41.20, cabeças de seta verdes). Após o fechamento das epífises, o crescimento longitudinal termina, mas o crescimento por aposição dos ossos longos continua. IGF-I estimula a replicação de osteoblastos e a síntese de colágeno e matriz óssea. Não é surpreendente que os níveis séricos de IGF sejam bem correlacionados ao crescimento em crianças. O papel de GH muda com a alteração do estado nutricional. Se a dieta for rica em calorias, mas com baixo teor de aminoácidos, por exemplo, a alta disponibilidade de carboidratos promove a secreção de insulina, porém os baixos níveis séricos de aminoácidos inibem a produção de GH e IGF (Fig. 41.21, meio). Essas respostas permitem que carboidratos e gorduras dietéticas sejam armazenados, mas as condições são desfavoráveis para o crescimento.

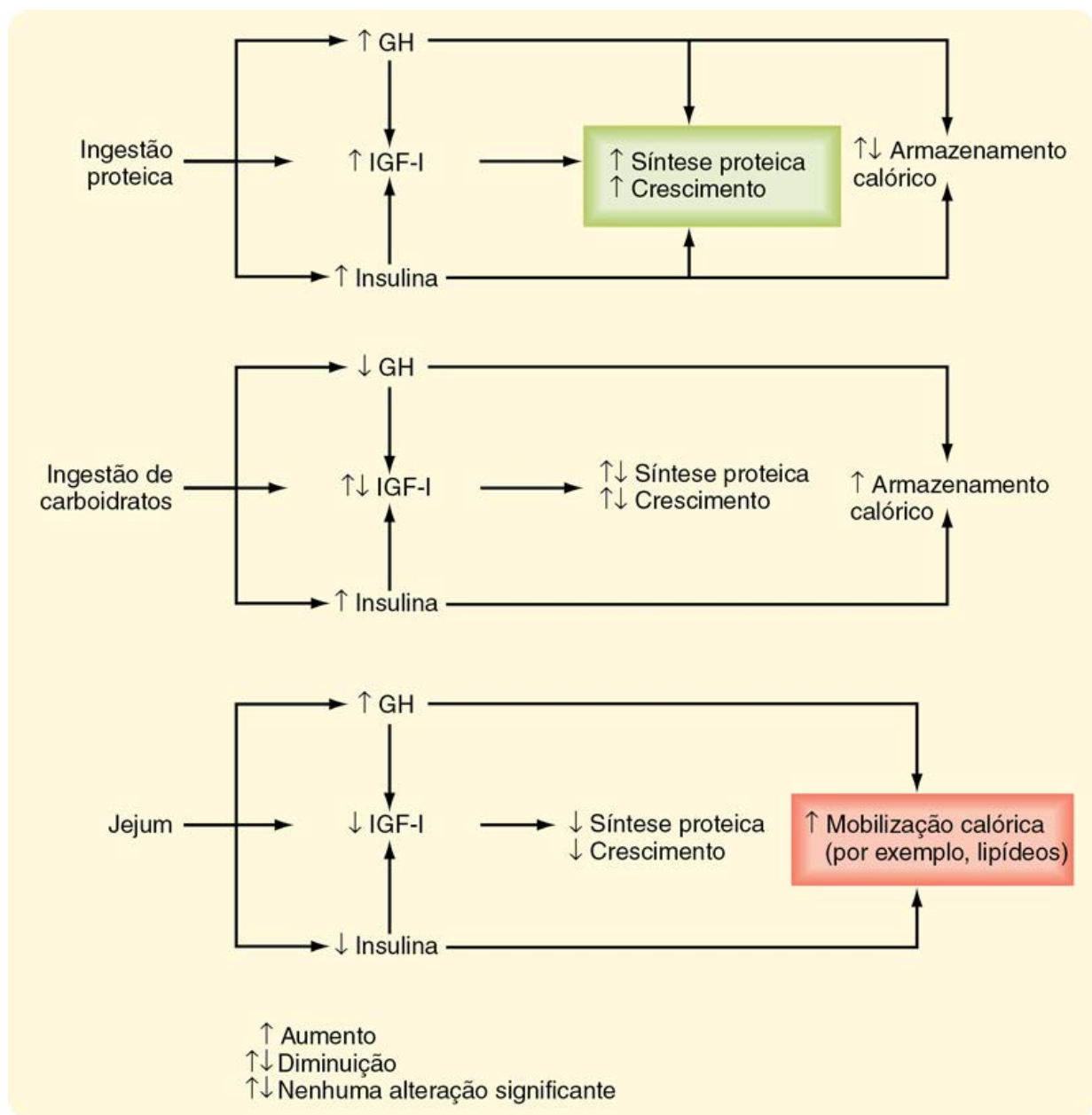


FIG. 41.21 A regulação diferencial da secreção de GH, insulina e IGF-I coordena a disponibilidade de nutrientes com o crescimento e o anabolismo proteico, armazenamento calórico ou mobilização calórica (principalmente lipídeos).

Em jejum, por outro lado, quando a disponibilidade de nutrientes diminui, os níveis séricos de GH aumentam e os níveis séricos de insulina decaem em resposta à hipoglicemia (Fig. 41.21, abaixo). Na ausência de insulina, a utilização periférica da glicose diminui, consequentemente conservando glicose para tecidos essenciais como o encéfalo. Nessas circunstâncias, a elevação da secreção de GH é benéfica porque desvia o metabolismo para lipídeos como fonte de energia, conservando assim, carboidratos e proteínas. Isso envolve ações diretas coordenadas de GH no fígado, músculos e tecido adiposo (Fig. 41.20, cabeças de seta vermelhas).

GH é um hormônio lipolítico. Em adipócitos, ele mobiliza ácidos graxos e glicerol a partir de triacilglicerol pela ativação direta e indireta combinada das lipases dos adipócitos. Uma ação indireta importante de GH é a sensibilização dos adipócitos às ações lipolíticas das catecolaminas, que também estão elevadas durante o jejum. Os níveis séricos de ácidos graxos aumentam como resultado da ação de GH e mais gorduras são usadas para a produção de energia. A captação e a β -oxidação de ácidos graxos aumentam nos músculos esqueléticos e no fígado. O GH pode ser cetogênico como resultado do aumento da oxidação de ácidos graxos quando a insulina estiver ausente. O GH também altera o metabolismo dos carboidratos, causando uma elevação dos níveis sanguíneos de glicose. Muitas dessas ações podem ser secundárias ao aumento da mobilização e oxidação de gorduras. Por exemplo, um aumento de ácidos graxos livres no soro inibe a captação de glicose nos músculos esqueléticos e tecido adiposo. Os efeitos hiperglicêmicos de GH são leves e mais lentos que o glucagon e a epinefrina. O débito hepático de glicose aumenta, mas esse não é um efeito de GH sobre a glicogenólise. O aumento na oxidação de ácidos graxos e a consequente elevação de acetil CoA hepática estimulam a gliconeogênese. O GH também estimula diretamente a expressão da enzima gliconeogênica PEPCK, por meio da ativação de STAT5b. Essas ações aumentam a produção de glicose no fígado a partir de substratos como lactato e glicerol. Este último é liberado na circulação como resultado da lipólise induzida por GH nos adipócitos.

O GH antagoniza a ação da insulina no nível pós-receptor no músculo esquelético e no tecido adiposo (mas não no fígado). Uma hipofisectomia (remoção da hipófise) pode melhorar o controle diabético porque o GH, como o cortisol, diminui a sensibilidade à insulina. Uma vez que o GH produz insensibilidade à insulina, ele é considerado um hormônio diabotogênico. Portanto, quando secretado em excesso (p. ex., na acromegalia), GH pode causar diabetes melito e os níveis de insulina necessários para manter o metabolismo normal aumentam. A secreção excessiva de insulina resultante de um excesso de GH pode provocar lesão das células beta pancreáticas. Na ausência de GH, a secreção de insulina declina. Portanto, níveis normais de GH são necessários para a função pancreática e a secreção de insulina normais.

A deficiência de GH em adultos vem sendo reconhecida como uma síndrome patológica. Se uma deficiência de GH ocorrer após o fechamento das epífises, o crescimento não é comprometido. A deficiência de GH é uma das muitas causas possíveis de hipoglicemia. Estudos recentes mostram que deficiências prolongadas de GH produzem alterações da composição corporal. A gordura como porcentagem do peso corporal aumenta, enquanto a massa corporal magra declina. Além disso, fraqueza muscular e exaustão rápida são sintomas de deficiência de GH. Existe interesse no uso de GH em populações idosas para reverter o declínio físico relacionado à idade e à composição corporal, porém, até o momento, os estudos mostraram poucas alterações na composição corporal, nenhum benefício funcional e maior risco de eventos adversos.



Na clínica

O GH é necessário para o crescimento antes da vida adulta. Deficiências de GH resultam em déficits de crescimento graves e o excesso provoca o gigantismo. Um excesso de GH na vida adulta após o fechamento das epífises causa acromegalia, caracterizada por um aumento insidioso das mãos e pés, traços faciais grosseiros e resistência à insulina e diabetes. Distúrbios genéticos do eixo GH-IGF-I provocam comprometimento grave do crescimento. As mutações identificadas que causam deficiência isolada de GH ocorrem com mais frequência nos genes dos receptores de GH e GHRH. Esses pacientes podem ser tratados com hGH recombinante para restaurar a função do eixo a jusante. Na síndrome de Laron, uma mutação do receptor GH causa resistência a GH. Nesse caso, o fígado não produz IGF-I; isso é decorrente de uma ausência de sensibilidade a GH. Esses pacientes podem ser tratados com IGF-I, porém, sem ações diretas de GH, a efetividade do tratamento é limitada. Outras mutações genéticas a jusante que foram relatadas incluem aquelas em STAT5B, IGF-I e ALS.

O Lactotrofo

O lactotrofo produz o hormônio prolactina, que é uma proteína de cadeia única de 199 aminoácidos. PRL é estruturalmente relacionada a GH e hPL ([Cap. 44](#)). Como GH, o receptor de PRL é um membro da família de citocinas associado às vias de sinalização JAK/STAT. Uma vez que a ação primária de PRL em humanos é relacionada ao desenvolvimento e à função das mamas durante a gestação e lactação, a regulação e as ações da prolactina serão discutidas com detalhes no [Capítulo 44](#).

No contexto da hipófise, deve-se observar que o lactotrofo difere dos outros tipos celulares endócrinos da adeno-hipófise de dois modos principais:

1. O lactotrofo não faz parte de um eixo endócrino. Isso significa que PRL atua diretamente sobre as células não endócrinas (principalmente das mamas) para induzir alterações fisiológicas.
2. A produção e a secreção de PRL estão predominantemente sob o controle inibitório do hipotálamo. Portanto, alterações no pedículo hipofisário e nos vasos portais hipotálamo-hipofisários (p. ex., secundariamente a uma cirurgia ou trauma físico) provocam um aumento dos níveis de PRL, mas uma diminuição de ACTH, TSH, FSH, LH e GH.

A PRL circula na forma não ligada a proteínas séricas e, por isso, tem uma meia-vida relativamente curta de aproximadamente 20 minutos. As concentrações séricas basais normais são semelhantes em homens e mulheres. A liberação de PRL normalmente ocorre sob inibição tônica pelo hipotálamo. Essa inibição é realizada pelos tratos dopaminérgicos que secretam dopamina na eminência mediana. Também há evidências da existência de um fator de liberação de prolactina (PRF). A natureza exata desse composto não é conhecida, embora muitos fatores, incluindo TRH e hormônios da família do glucagon (secretina, glucagon, VIP e polipeptídeo inibidor gástrico [GIP]) possam estimular a liberação de PRL.

PRL é um dos muitos hormônios liberados em resposta ao estresse. Cirurgia, medo, estímulos que causem excitação e exercícios são estímulos efetivos. Como é o caso do GH, o sono aumenta a secreção de PRL e a PRL tem um ritmo diurno pronunciado associado ao sono. Contudo, ao contrário de GH, a elevação de PRL associada ao sono não está associada a uma fase do sono específica. Medicamentos que interferem com a síntese ou a ação da dopamina aumentam a secreção de PRL. Muitos anti-hipertensivos e antidepressivos tricíclicos prescritos com frequência são inibidores da dopamina. A bromocriptina é uma agonista da dopamina que pode ser usada para inibir a secreção de PRL. A somatostatina, TSH e GH também inibem a secreção de PRL.

1. A hipófise (também chamada pituitária) é composta por tecido epitelial (adeno-hipófise [lobo anterior]) e tecido neural (neuro-hipófise [lobo posterior]).
2. Os neurônios magnocelulares hipotalâmicos nos núcleos paraventriculares e supraópticos projetam axônios para o pedículo infundibular e terminam na porção nervosa. A porção nervosa é um órgão neurovascular a partir do qual são liberados neuro-hormônios para a vasculatura.
3. Dois neuro-hormônios, ADH e ocitocina, são sintetizados no hipotálamo nos corpos celulares neuronais magnocelulares. ADH e ocitocina são transportados por via intra-axonal pelos tratos hipotálamo-hipofisários até a porção nervosa. Os estímulos recebidos nos corpos celulares e dendritos no hipotálamo controlam a liberação de ADH e ocitocina na porção nervosa.
4. A adeno-hipófise secreta vários hormônios tróficos que fazem parte de eixos endócrinos. Um eixo endócrino inclui o hipotálamo, a hipófise e uma glândula endócrina periférica. O ponto de ajuste de um eixo é controlado em grande parte por informações centrais e retroalimentação negativa pelo hormônio periférico sobre a hipófise e o hipotálamo.
5. A adeno-hipófise contém cinco tipos de células endócrinas: corticotrofos, tireotrofos, gonadotrofos, somatotrofos e lactotrofos. Os corticotrofos secretam ACTH, os tireotrofos secretam TSH, os gonadotrofos secretam FSH e LH, os somatotrofos secretam GH e os lactotrofos secretam PRL.
6. O hipotálamo regula a adeno-hipófise por meio da secreção de hormônios de liberação. Esses pequenos peptídeos são transportados pelo sistema porta-hipofisário para a adeno-hipófise, onde controlam a síntese e a liberação dos hormônios hipofisários ACTH, TSH, FSH, LH e GH. A secreção de PRL é inibida pelo hipotálamo por meio da catecolamina dopamina.
7. O GH estimula o crescimento diretamente e por meio da regulação do hormônio promotor de crescimento IGF-I. Quando o estado nutricional é favorável, o GH promove a síntese anabólica de proteínas e o crescimento. Durante o jejum, o GH estimula a lipólise para mobilizar ácidos graxos como fonte de energia, poupando glicose e proteína. O GH eleva a glicose sanguínea por meio de uma diminuição da captação periférica de glicose e do estímulo da gliconeogênese hepática.
8. PRL inicia e mantém a lactação.

Leitura adicional

Murray PG, et al. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years. J Endocrinol. 2015;226:T123–T140.

A Glândula Tireoide

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Descrever a anatomia e histologia da glândula tireoide, incluindo a estrutura do folículo tireoidiano.
2. Explicar como os hormônios tireoidianos são sintetizados na glândula tireoide, incluindo os processos de captação de iodeto, iodação de resíduos de tirosina na tireoglobulina pela tireoperoxidase e acoplamento das iodotirosinas para formar T_4 e T_3 .
3. Descrever o processo de endocitose pelo qual a tireoglobulina é retirada da luz do folículo tireoidiano e processada para produzir T_3 e T_4 , que são secretadas na circulação.
4. Representar em um diagrama o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide para mostrar como TSH regula a função tireoidiana e como os hormônios da tireoide realizam a retroalimentação para regulação do eixo. Apresentar exemplos de como os estímulos centrais podem alterar o ponto de ajuste do eixo.
5. Discutir o papel das proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos no transporte e estabilidade dos hormônios tireoidianos e o papel das desidases periféricas na ativação de T_4 para T_3 ou na inativação para T_3 reverso. Mostrar o contraste entre a localização celular e a função das desidases D1 e D2.
6. Descrever os mecanismos de ação do hormônio tireoidiano, incluindo a natureza e a localização do receptor do hormônio tireoidiano e sua capacidade de reprimir ou ativar a transcrição do gene alvo.
7. Discutir as ações do hormônio tireoidiano durante o desenvolvimento, especialmente sobre o sistema nervoso central (SNC) e o esqueleto, incluindo as consequências do hipotireoidismo grave.
8. Descrever os efeitos do hormônio tireoidiano sobre a taxa metabólica basal e a termogênese, sobre o sistema cardiovascular (frequência cardíaca, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica) e sobre outros sistemas orgânicos (pele, músculo esquelético, trato digestivo).

A glândula tireoide produz o pró-hormônio tetraiodotironina (T_4 , também chamado tiroxina) e o hormônio ativo triiodotironina (T_3). A síntese de T_4 e T_3 requer iodo, o que pode ser um fator limitante em algumas partes do mundo. Uma grande parte de T_3 também é gerada pela conversão periférica de T_4 em T_3 . O hormônio tireoidiano age principalmente por meio de um receptor nuclear que regula a transcrição gênica. T_3 é crítica para o desenvolvimento normal do encéfalo e dos ossos e tem amplos efeitos sobre o metabolismo e a função cardiovascular em adultos.

Anatomia e Histologia da Glândula Tireoide

A glândula tireoide é composta pelos lobos direito e esquerdo, que ficam situados anterolateralmente à traqueia (Fig. 42.1). Tipicamente, os dois lobos são conectados por um istmo medioventral. A glândula tireoide recebe um rico suprimento sanguíneo. Ela é drenada por três conjuntos de veias em cada lado: as veias tireóideas superior, média e inferior. A glândula tireoide recebe inervação simpática, que é vasomotora, mas não secretomotora.

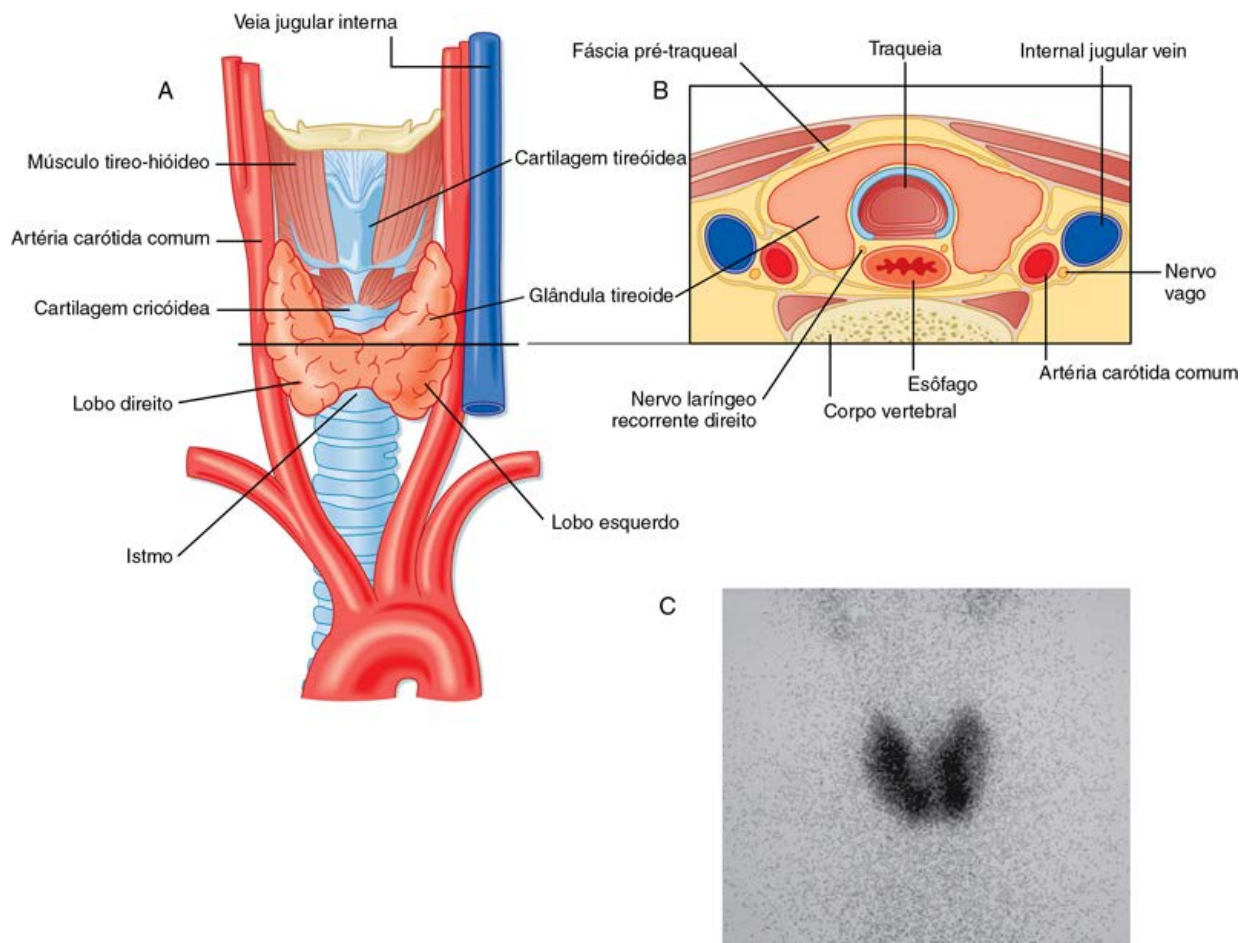
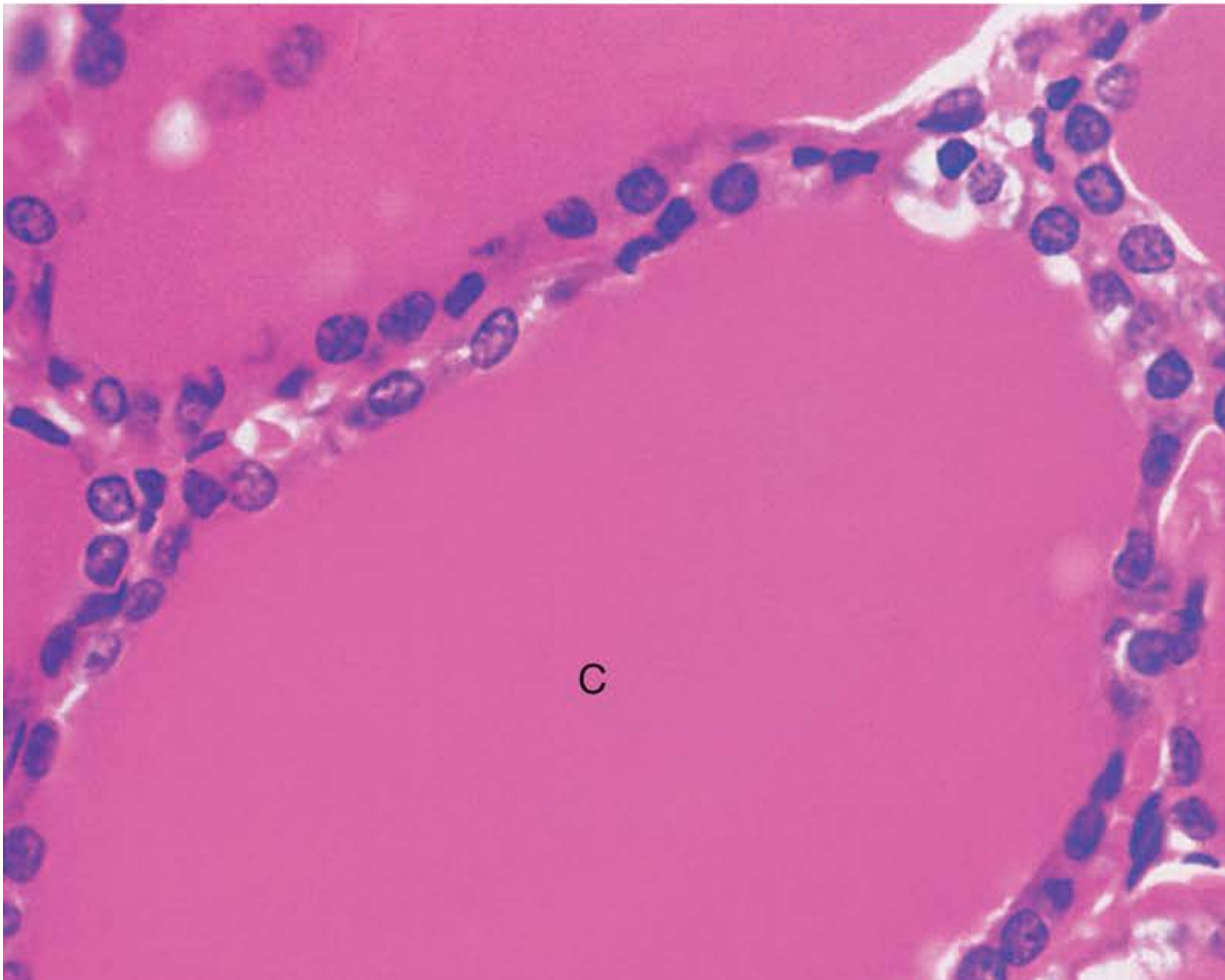
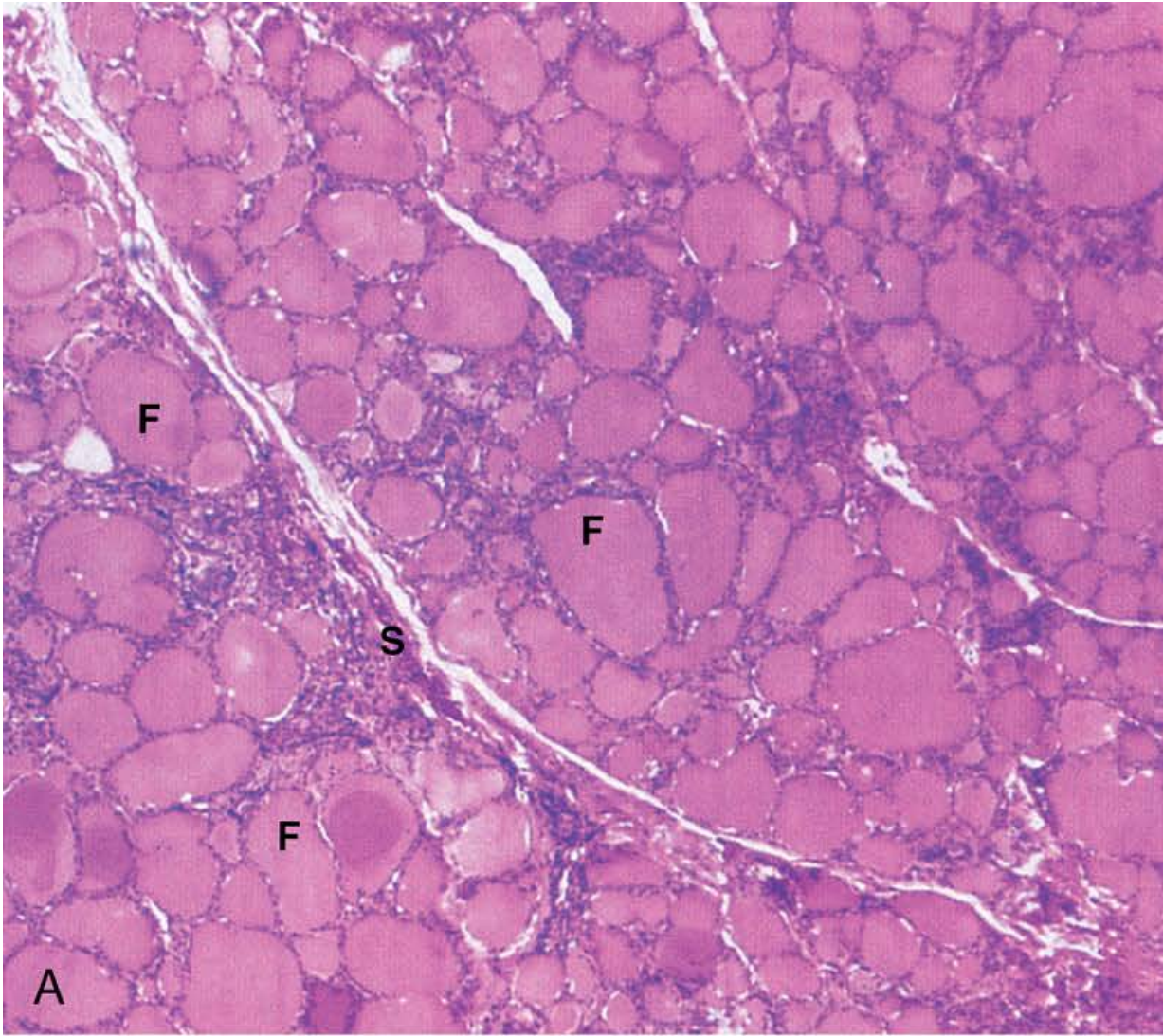


FIG. 42.1 A e B, Anatomia da glândula tireoide. C, Imagem de captação de pertecnetato de uma glândula tireoide normal. (Modificado de Drake RL et al. Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.)

A unidade funcional da glândula tireoide é o folículo tireoidiano, uma estrutura esférica de aproximadamente 200 a 300 μm de diâmetro que é cercada por uma única camada de células epiteliais da tireoide (Fig. 42.2). O epitélio fica situado sobre uma lâmina basal, a estrutura mais externa do folículo tireoidiano, e é cercado por um rico suprimento capilar. A face apical do epitélio folicular está voltada para a luz do folículo. A luz do folículo em si é preenchida com coloide, que é composto por tireoglobulina. Essa grande proteína (660 kDa) é secretada na luz e iodada pelas células epiteliais da tireoide, servindo como um arcabouço para a produção dos hormônios tireoidianos. O tamanho das células epiteliais e a quantidade de coloide são aspectos dinâmicos que mudam com a atividade da glândula. A glândula tireoide contém outro tipo de célula além das células foliculares. Dispersas no interior da glândula estão as células parafoliculares ou células C, que são a fonte do hormônio polipeptídico calcitonina (Cap. 40).



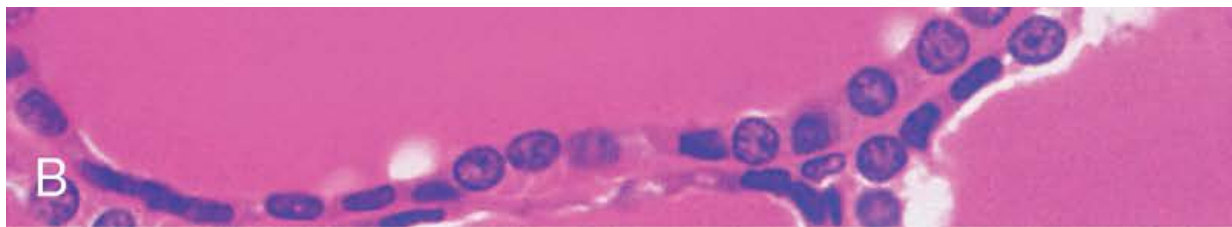


FIG. 42.2 Histologia da glândula tireoide com ampliação baixa (painel superior) e alta (painel inferior). C, coloide; F, folicúlos tireoidianos; S, septos de tecido conjuntivo. (De Young B et al. Wheater's Funcional Histology. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Produção dos Hormônios Tireoidianos

Os produtos de secreção da glândula tireoide são as iodotironinas (Fig. 42.3), uma classe de hormônios formados pelo acoplamento de duas moléculas de tirosina iodada. Aproximadamente 90% da produção da tireoide consiste em 3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina ou T_4). T_4 é basicamente um pró-hormônio. Aproximadamente 10% consistem em 3,5,3'-triiodotironina (T_3), que é a forma ativa do hormônio tireoidiano. Menos de 1% da produção da tireoide consiste em 3,3',5'-triiodotironina (T_3 reversa ou rT_3), que é inativa. Normalmente, esses três produtos são secretados nas mesmas proporções em que são armazenados na glândula.

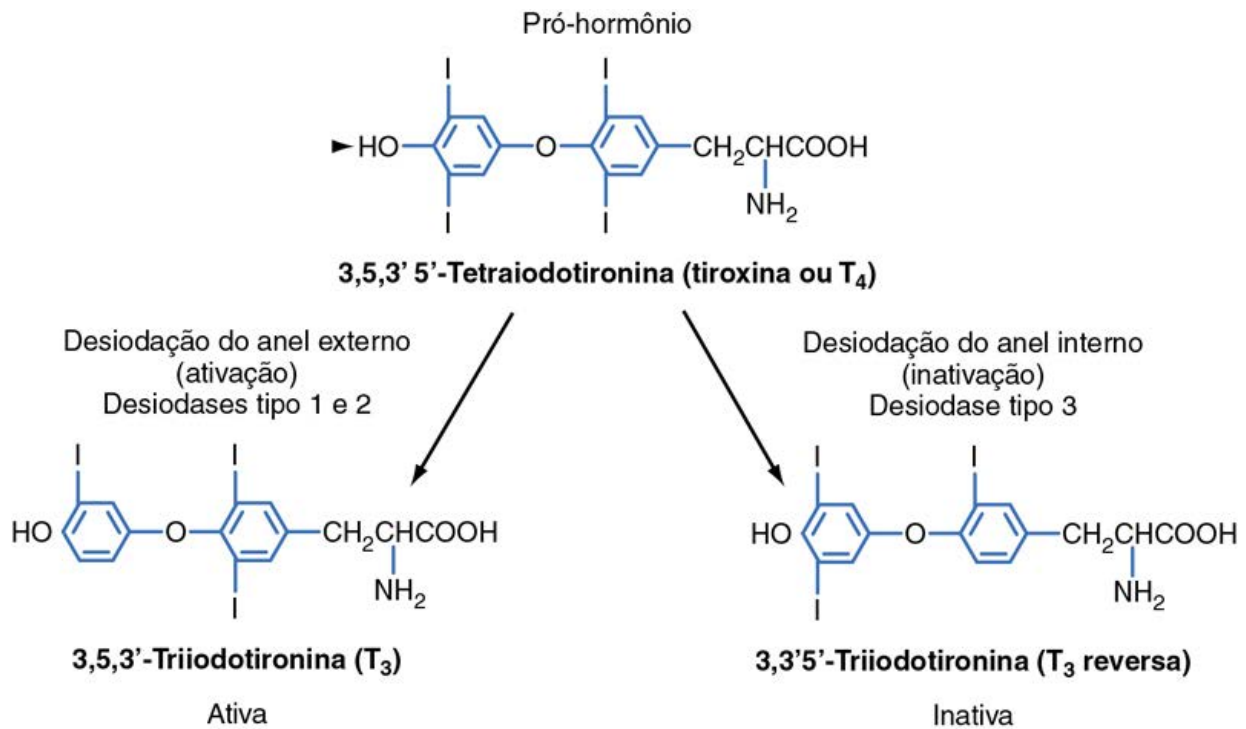


FIG. 42.3 Estrutura das iodotironinas T_4 , T_3 e T_3 reversa.

Uma vez que o produto principal da glândula tireoide é T_4 , porém a forma ativa dos hormônios tireoidianos é T_3 , o eixo da tireoide depende intensamente da conversão periférica por meio da ação de desiodases específicas (Fig. 42.3). A maior parte da conversão de T_4 em T_3 pela desiodase tipo 1 (D1) ocorre nos tecidos com alto fluxo sanguíneo e rápida troca com plasma, como fígado e os rins. Esse processo supre T_3 circulante basal para a captação por outros tecidos nos quais a geração local de T_3 seja baixa ou ausente. D1 também é expressa na tireoide (mais uma vez, onde T_4 é abundante) e tem uma afinidade relativamente baixa (ou seja, K_m de 1 μM) para T_4 . Os níveis de D1 paradoxalmente aumentam no hipertireoidismo e contribuem para a elevação dos níveis circulantes de T_3 nesta doença.

O encéfalo mantém níveis intracelulares constantes de T_3 por meio de uma desiodase de alta afinidade chamada desiodase tipo 2 (D2), que é expressa nas células da glia do SNC. D2 apresenta um K_m de 1 nM e mantém as concentrações intracelulares de T_3 mesmo quando T_4 circulante cai para níveis baixos. D2 também está presente nos tireotrofos hipofisários. Aqui, D2 atua como um "sensor do eixo tireoidiano" que medeia a capacidade de retroalimentação de T_4 circulante sobre a secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH). A expressão de D2 está aumentada durante o hipotireoidismo, o que ajuda a manter níveis constantes de T_3 no encéfalo.

Também existe uma desiodase "inativadora" chamada desiodase tipo 3 (D3). D3 é uma desiodase de anel interno de alta afinidade que converte T_4 em rT_3 inativa. A desiodase tipo 3 aumenta durante o hipertireoidismo, o que ajuda a amortecer a

produção excessiva de T_4 . Todas as formas de iodotironinas eventualmente são desiodadas mais tarde em tironina não iodada.

Equilíbrio do Iodeto

Uma vez que o iodeto tem um papel específico na fisiologia da tireoide, uma descrição da síntese do hormônio tireoidiano requer alguma compreensão do metabolismo do iodeto (Fig. 42.4). Uma média de 400 μg de iodeto por pessoa é ingerida diariamente nos Estados Unidos versus uma necessidade diária mínima de 150 μg para adultos, 90 a 120 μg para crianças e 200 μg para gestantes. No estado de equilíbrio, a mesma quantidade, 400 μg , é excretada na urina. O iodeto é concentrado ativamente na glândula tireoide, glândulas salivares, glândulas gástricas, glândulas lacrimais, glândulas mamárias e plexo coriáceo. Aproximadamente 70 a 80 μg de iodeto são captados diariamente pela glândula tireoide em um pool circulante que contém aproximadamente 250 a 750 μg de iodeto. O teor total de iodeto na glândula tireoide corresponde em média a 7.500 μg , dos quais virtualmente a totalidade está na forma de iodotironina armazenada tireoglobulina do coloide. No estado de equilíbrio, 70 a 80 μg de iodeto, ou aproximadamente 1% do total, são liberados diariamente da glândula. Dessa quantidade, 75% são secretados como hormônio tireoidiano e o restante como iodeto livre. A grande proporção (100:1) de iodeto armazenado na forma de hormônio em relação à quantidade metabolizada diariamente protege contra a deficiência de iodeto por aproximadamente dois meses. O iodeto também é conservado por uma redução acentuada da excreção renal de iodeto quando sua concentração no soro diminui.

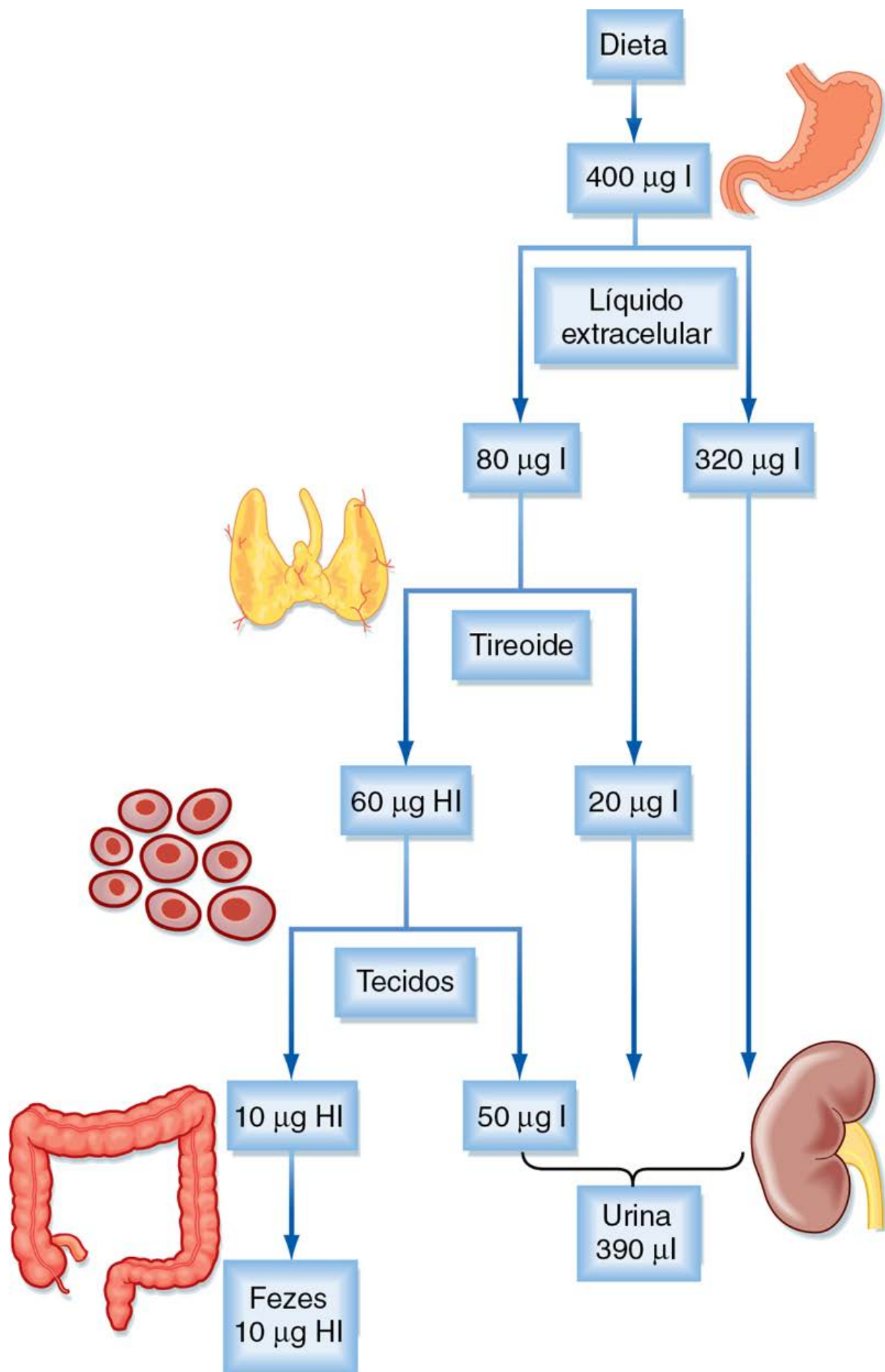


FIG. 42.4 Distribuição e metabolismo do iodo em humanos. HI, iodo associado ao hormônio.

Para entender a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos, é necessário avaliar a direcionalidade de cada processo no que se refere à célula epitelial da tireoide polarizada (Fig. 42.5). A síntese do hormônio tireoidiano requer dois precursores: iodeto e tireoglobulina. O iodeto é transportado pelas células da face basal (vascular) para a face apical (luminal folicular) do epitélio da tireoide. A tireoglobulina é sintetizada e secretada pela membrana apical para a luz folicular. Portanto, a síntese envolve um movimento de basal para apical desses precursores na luz folicular (Fig. 42.5). A síntese real de iodotironinas ocorre por via enzimática no interior da luz folicular, perto da membrana apical das células epiteliais (ver “Síntese de iodotironinas em um arcabouço de tireoglobulina”). A secreção do hormônio tireoidiano envolve a endocitose da tireoglobulina iodada e o movimento de apical para basal das vesículas endocitóticas, que se fundem aos lisossomos. A tireoglobulina é degradada enzimaticamente pelas enzimas lisossomais, resultando na liberação de hormônios da tireoide do arcabouço da tireoglobulina. Por fim, os hormônios tireoidianos se movem pela membrana basolateral, provavelmente por meio de um transportador específico e, por fim, para o sangue. Desse modo, a secreção envolve um movimento de apical para basal (Fig. 42.5).

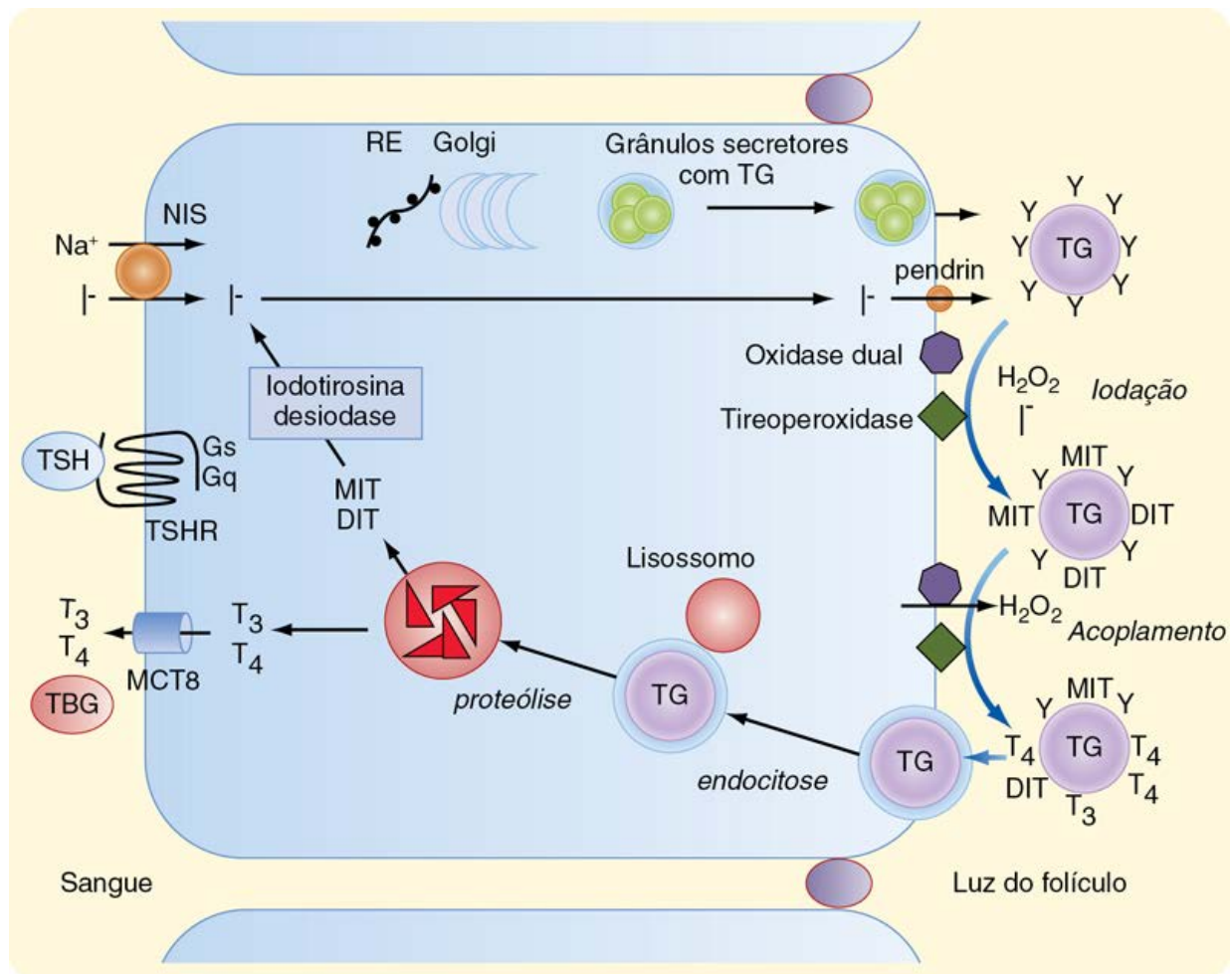


FIG. 42.5 Síntese e secreção de hormônios tireoidianos pelas células epiteliais da tireoide.

Síntese de Iodotironinas em um Arcabouço de Tireoglobulina

O iodeto é transportado ativamente para a glândula contra gradientes químicos e elétricos por um simporter de sódio-iodeto (NIS) localizado na membrana basolateral das células epiteliais da tireoide (Fig. 42.5). NIS é altamente expresso na glândula tireoide, mas também é expresso em níveis mais baixos na placenta, glândulas salivares e mamas em lactação ativa. Um íon de iodeto é transportado em um movimento ascendente contra um gradiente de iodeto, enquanto dois íons de sódio movem-se para baixo em seu gradiente eletroquímico do líquido extracelular para a célula da tireoide. A força determinante para este transportador ativo secundário é fornecida pela Na^+ , K^+ -ATPase na membrana plasmática. A expressão do gene NIS é inibida pelo iodeto e estimulada por TSH. Uma redução da ingestão dietética de iodeto causa depleção do pool circulante de iodeto e aumenta muito a atividade do transportador de iodeto. Quando a ingestão dietética de iodeto é baixa, a porcentagem de captação de iodeto na tireoide pode chegar a 80% a 90%.

As etapas da síntese de hormônio tireoidiano são mostradas na Figura 42.6. Após entrar na glândula, o iodeto move-se rapidamente para a membrana plasmática apical das células epiteliais. Dali, o iodeto é transportado para a luz dos folículos por um transportador de iodo/cloreto independente de sódio chamado pendrina. O iodeto é imediatamente oxidado e incorporado em resíduos de tirosina no interior da tireoglobulina (Fig. 42.5). Uma iodação única fornece uma moniodotirosina (MIT); uma segunda iodação do mesmo resíduo produz diiodotirosina (DIT) (Fig. 42.6). Após a

$2\text{I}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{I}_2$

$\text{I}_2 + \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \longrightarrow \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \quad \text{ou} \quad \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Tirosina **Monoiodotirosina (MIT)** **Diiodotirosina (DIT)**

$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} + \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \longrightarrow \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

DIT **DIT** **3,5,3'5'-Tetraiodotironina (tiroxina ou T_4)**

$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} + \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \longrightarrow \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

DIT **MIT** **3,5,3'-Triiodotironina (T_3)**

Quando a disponibilidade de iodeto é restrita, a formação de T_3 é favorecida. Uma vez que T_3 é três vezes mais potente que T_4 , essa resposta fornece mais hormônio ativo por molécula de iodeto organificado. A proporção de T_3 também aumenta quando a glândula tireoide é hiperestimulada por TSH ou outros ativadores.

Quando a tireoglobulina é iodada, ela é armazenada na luz do foliculo como coloide (Fig. 42.2). A liberaçao de T_4 e T_3 na corrente sanguinea e iniciada por endocitose da forma coloide a partir da luz folicular pelos processos de macro e micropinocitose. As vesiculas endocitoticas fundem-se entao com lisossomos e a tireoglobulina e degradada (Fig. 42.7; tambem Fig. 42.5). As molculas de MIT e DIT, que tambem sao liberadas durante a proteolise da tireoglobulina, sao rapidamente desiodadas no interior da celula folicular pela enzima iodotirosina desiodase (Fig. 42.5). Essa desiodase e especifica para MIT e DIT e nao consegue utilizar T_4 e T_3 como substrato. O iodeto e entao reciclado na sintese de T_4 e T_3 . Os aminoacidos derivados da clivagem da tireoglobulina entram novamente no pool de aminoacidos intratireoidianos e podem ser reutilizados para sintese proteica. Apenas quantidades minimas de tireoglobulina intacta deixam a celula folicular em circunstancias normais. T_4 e T_3 liberadas enzimaticamente sao transportadas pelo lado basal da celula e entram no sangue.

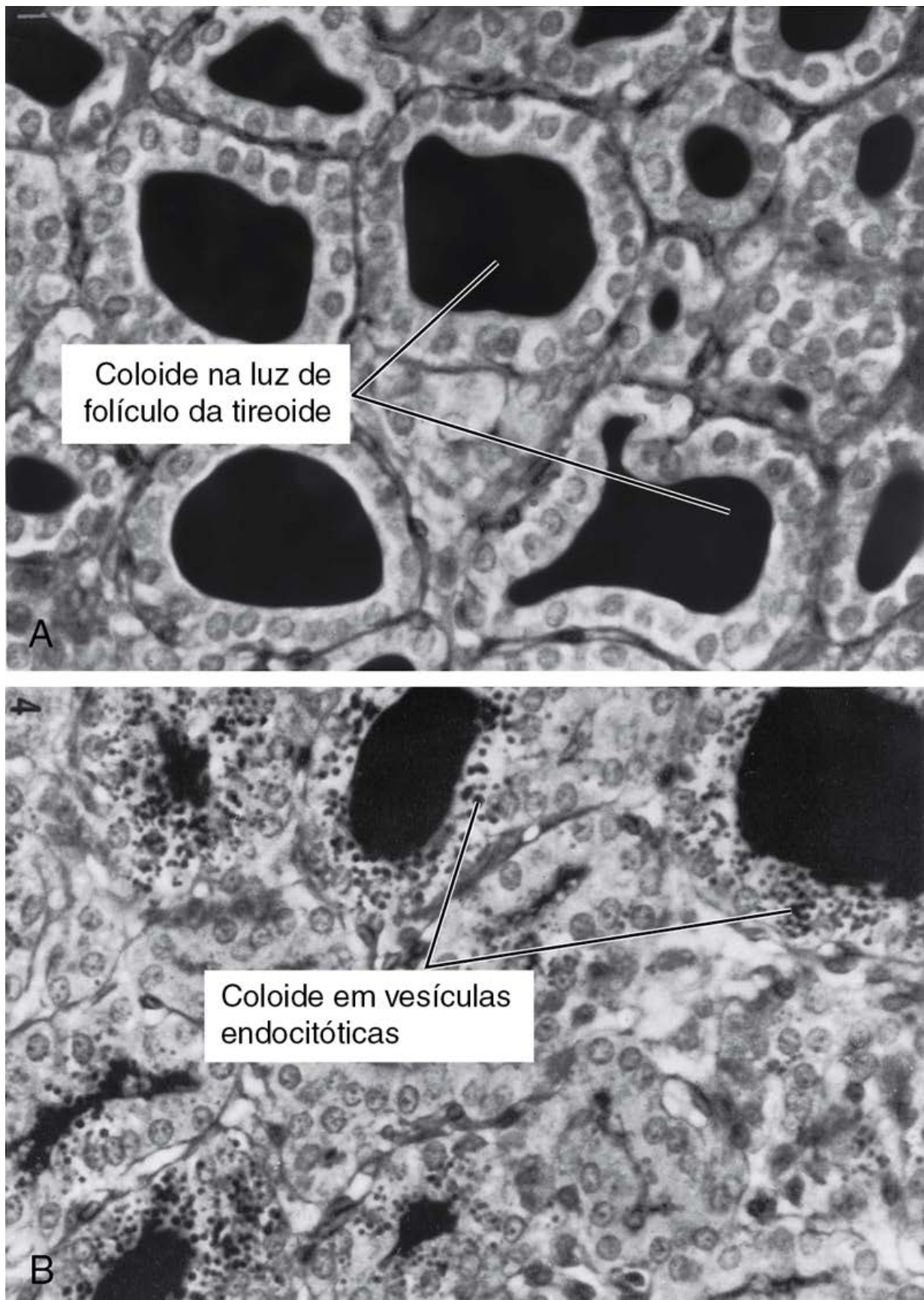


FIG. 42.7 Antes (A) e minutos após (B) indução rápida de endocitose da tireoglobulina por TSH. (De Wollman SH et al. J Cell Biol1964;21:191.)

Transporte e Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos

T_4 e T_3 secretadas circulam na corrente sanguínea ligadas de modo quase completo a proteínas. Normalmente, apenas cerca de 0,03% de T_4 plasmática total e 0,3% de T_3 plasmática total existem na forma livre (Fig. 42.8). T_3 livre é biologicamente ativa e medeia os efeitos do hormônio tireoidiano sobre tecidos periféricos, além de exercer uma retroalimentação negativa sobre a hipófise e o hipotálamo. A principal proteína de ligação é a globulina de ligação a tiroxina (TBG), que é sintetizada

no fígado e liga-se a uma molécula de T_4 ou T_3 . Aproximadamente 70% de T_4 e T_3 circulantes são ligados a TBG; 10% a 15% são ligados a outra proteína de ligação tireoidiana específica chamada transtirretina (TTR). A albumina liga-se a 15% a 20% e 3% são ligados a lipoproteínas. Em condições normais, apenas alterações da concentração de TBG afetam de modo significativo os níveis plasmáticos totais de T_4 e T_3 . Duas funções biológicas importantes foram atribuídas a TBG. Primeiro, ela mantém um grande reservatório circulante de T_4 , capaz de tamponar qualquer alteração aguda da função da glândula tireoide. Segundo, a ligação de T_4 e T_3 plasmáticas a proteínas previne a perda destas moléculas hormonais relativamente pequenas na urina e como consequência ajuda a conservar o iodeto. TTR transporta T_4 no líquido cefalorraquidiano e fornece os hormônios tireoidianos ao SNC.

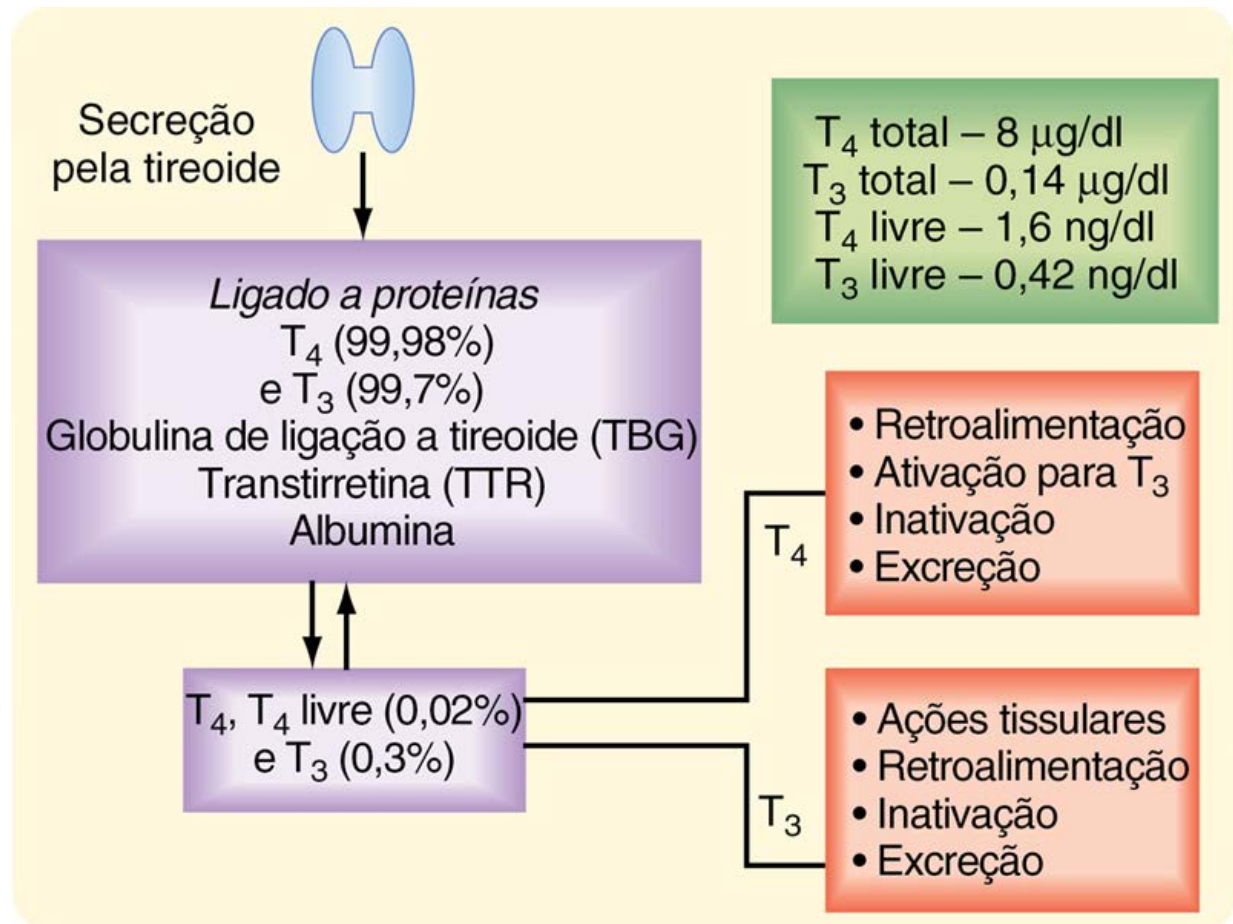


FIG. 42.8 Transporte de T_4 e T_3 no soro por proteínas de transporte e porcentagens de hormônio ligado e livre.



Ao nível celular

A regulação da secreção de hormônio tireoidiano por TSH é controlada por uma retroalimentação negativa elaborada (Cap. 41). Os hormônios tireoidianos circulantes retroalimentam a hipófise para diminuir a secreção de TSH, principalmente pela repressão da expressão gênica da subunidade TSH- β . A hipófise expressa D2 de alta afinidade, que converte T_4 que entra nestas células em T_3 . Portanto, a retroalimentação nos tireotrofos, mediada por T_3 intracelular, representa uma medida integrada de T_4 e T_3 livres circulantes (ver "Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos"). Uma vez que a variação diurna da secreção de TSH é pequena, a secreção do hormônio tireoidiano e suas concentrações plasmáticas são relativamente constantes. Ocorrem apenas pequenos aumentos noturnos na secreção de TSH e liberação de T_4 . Os hormônios da tireoide também retroalimentam os neurônios hipotalâmicos que secretam o hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Nesses neurônios, T_3 inibe a expressão do gene de pré-pró-TRH.

A autorregulação da função da glândula tireoide é promovida pelo próprio iodeto, que tem uma ação bifásica. Em níveis relativamente baixos de ingestão de iodeto, a taxa de síntese de hormônio tireoidiano está diretamente relacionada à de iodeto. Contudo, se a ingestão de iodeto ultrapassar 2 mg/dia, a concentração intraglandular de iodeto atinge um nível que, paradoxalmente, suprime a atividade de TPO, bloqueando a biossíntese hormonal. Esse fenômeno é conhecido como efeito de Wolff-Chaikoff. A adaptação a uma alta ingestão de iodeto normalmente ocorre pela redução da expressão de NIS, o que faz que os níveis intratireoidianos de iodeto diminuam. A atividade de TPO volta então ao normal e a síntese de hormônio da tireoide é reiniciada dentro de dias a semanas. Em circunstâncias incomuns,

a falha da infrarregulação por NIS provoca uma inibição prolongada da síntese hormonal por iodeto e hipotireoidismo resultante. A redução temporária na síntese hormonal pelo excesso de iodeto também é usada terapeuticamente no hipertireoidismo.



Na clínica

Devido a sua capacidade de aprisionar e incorporar o iodo na tireoglobulina (chamada organificação), a atividade da tireoide pode ser avaliada por captação de iodo radioativo (RAIU). Nesse teste, uma dose de um traçador de ^{123}I é administrada e a RAIU é medida colocando-se um detector de gama no pescoço após quatro a seis horas e após 24 horas. Nos Estados Unidos, onde a dieta é relativamente rica em iodo, RAIU tipicamente está ao redor de 15% após seis horas e 25% após 24 horas (Fig. 42.9). Uma RAIU anormalmente elevada ($> 60\%$) após 24 horas indica hipertireoidismo. Uma RAIU anormalmente baixa ($< 5\%$) após 24 horas indica hipotireoidismo. Em indivíduos com estimulação crônica extrema da tireoide (tireotoxicose associada à doença de Graves), o iodeto é aprisionado, organificado e liberado como hormônio com muita rapidez. Nestes casos de metabolismo elevado, a RAIU em seis horas será muito alta, porém a RAIU em 24 horas será muito baixa (Fig. 42.8). Vários ânions, como tiocianato (SNC^-), perclorato (HClO_4^-) e pertecnetato (TcO_4^-), são inibidores competitivos ou não competitivos do transporte de iodeto por NIS. Se o iodeto não puder ser incorporado rapidamente à tirosina (defeito de organificação) após sua captação pela célula, a administração de um desses ânions, ao bloquear a captação adicional de iodeto, provoca liberação rápida do iodeto da glândula (Fig. 42.9). Essa liberação ocorre como resultado do alto gradiente de concentração tireoide-plasma.

A tireoide pode ser observada em imagens obtidas por um scanner retilíneo ou uma câmera gama após administração de um marcador, ^{123}I , ^{131}I ou o pertecnetato mimetizador de iodo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). As imagens podem mostrar o tamanho e a forma da tireoide (Fig. 42.1C), assim como heterogeneidades do tecido ativo versus inativo no interior da glândula tireoide. Essa heterogeneidade geralmente é decorrente do desenvolvimento de nódulos na tireoide, que são regiões de aumento de folículos com evidência de alterações regressivas decorrentes de ciclos de estimulação e involução. Nódulos “quentes” (ou seja, nódulos que exibem alta RAIU no exame de imagem) geralmente não são cancerosos, mas podem provocar tireotoxicose (hipertireoidismo). Nódulos “frios” têm uma probabilidade 10 vezes maior de serem cancerosos. Pode-se obter amostras desses nódulos para análise patológica por meio de biópsia por aspiração com agulha fina.

A tireoide também pode ser visualizada em imagens de ultrassonografia, que têm resolução superior às imagens de RAIU. A ultrassonografia é usada para orientar o médico durante a biópsia por aspiração com agulha fina de um nódulo. A maior resolução da tireoide é obtida com a ressonância magnética (RM).

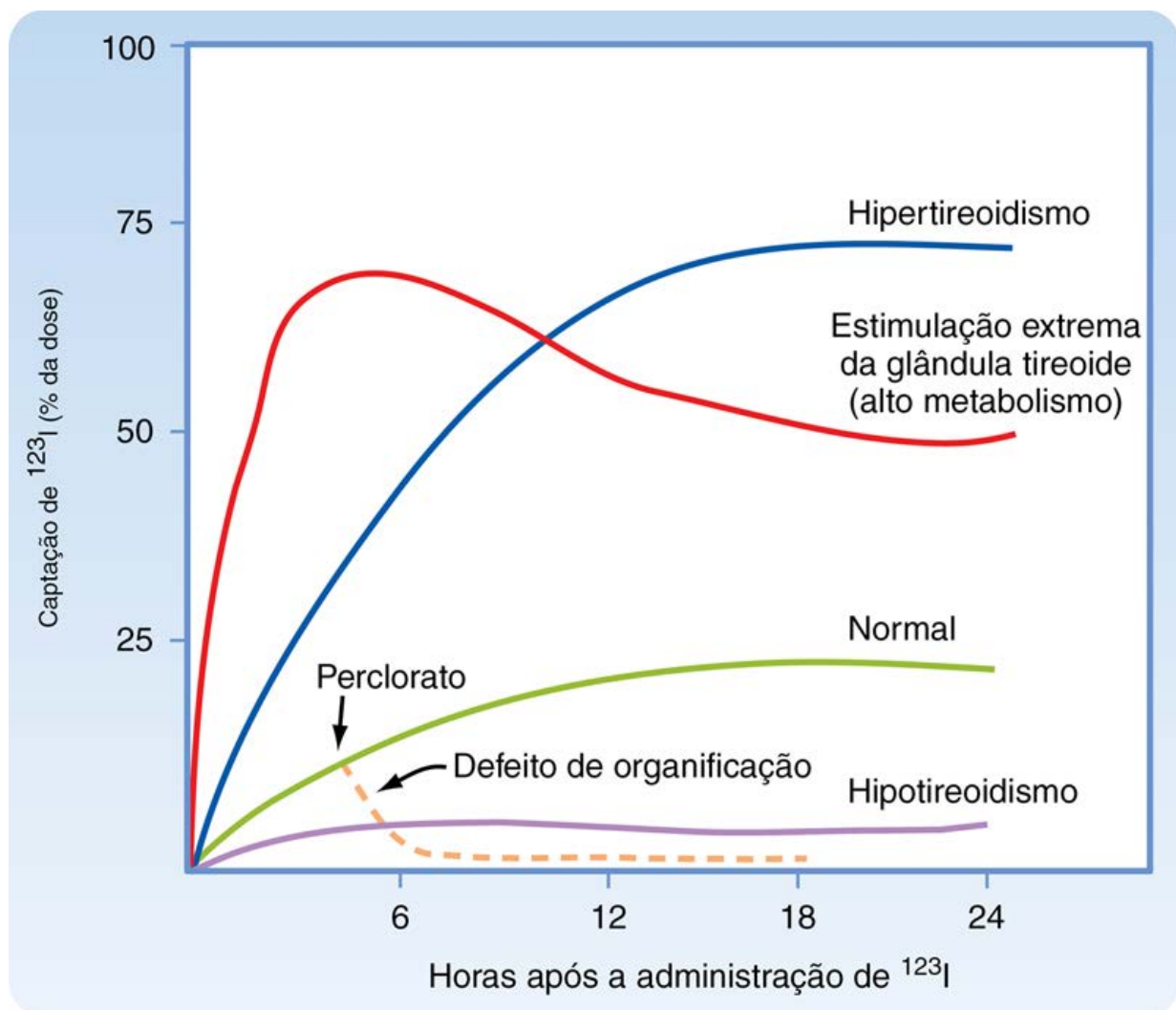


FIG. 42.9 Curvas de captação de iodotironina na glândula tireoide para estados normais, de hipotireoidismo, hipertireoidismo e defeito de organificação.

Regulação da Função da Tireoide

O regulador mais importante da função e do crescimento da glândula tireoide é o eixo do hormônio liberador da tireoide-hormônio estimulante da tireoide (Cap. 41). TSH estimula todos os aspectos da função tireoidiana. TSH tem ações imediatas, intermediárias e de longo prazo sobre o epitélio da tireoide. As ações rápidas de TSH incluem a pinocitose de gotículas de coloide no citoplasma, que representam tireoglobulina no interior de vesículas endocitóticas (Fig. 42.7). TSH estimula a proteólise de tireoglobulina e a liberação de T_4 e T_3 da glândula. A captação de iodo e a atividade de TPO aumentam. TSH também estimula a entrada de glicose na via de shunt da hexose monofosfato, que gera dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato reduzido (NADPH) necessário para a reação de peroxidase. Os efeitos intermediários de TSH sobre a glândula tireoide ocorrem após horas a dias e envolvem a síntese e a expressão de proteínas de numerosos genes, incluindo aqueles que codificam NIS, tireoglobulina e TPO. O estímulo mantido de TSH provoca efeitos em longo prazo de hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. Os capilares proliferam e o fluxo sanguíneo na tireoide aumenta. Essas ações, que constituem a base dos efeitos promotores do crescimento de TSH sobre a glândula, são favorecidas pela produção local de fatores de crescimento. Um aumento perceptível da glândula tireoide é chamado de bócio (Fig. 42.10). O bócio endêmico é decorrente da ausência do iodo inadequado na dieta, provocando baixos níveis de hormônios tireoidianos e elevação de TSH.

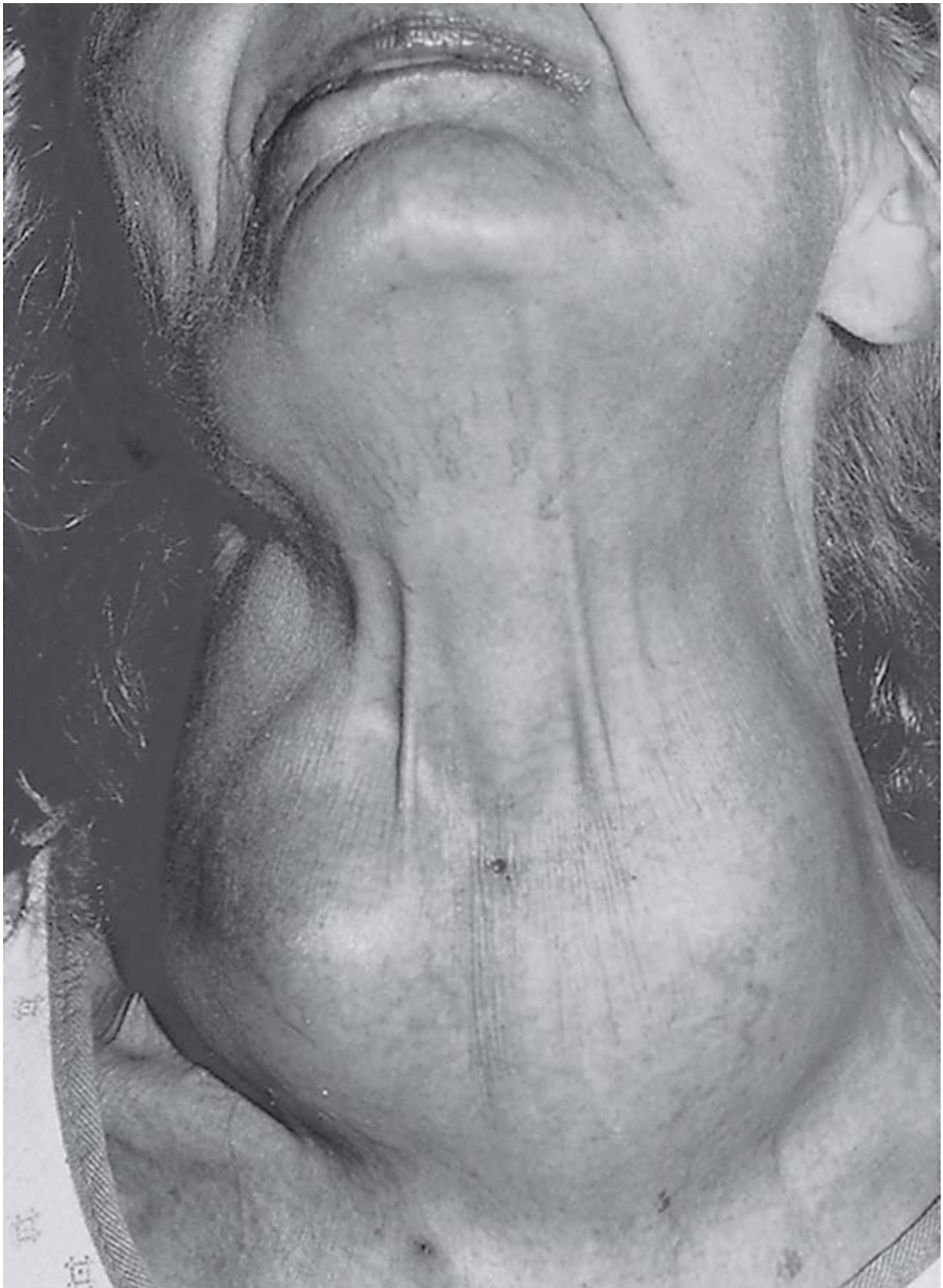


FIG. 42.10 A glândula tireoide está localizada na face anterior do pescoço, onde é facilmente visualizada quando aumentada (bócio).

Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoidianos

Os hormônios tireoidianos atuam essencialmente em todas as células e tecidos, e desequilíbrios da função da tireoide constituem algumas das doenças endócrinas mais comuns. O hormônio da tireoide tem muitas ações diretas, mas também age de formas mais sutis para otimizar as ações de vários outros hormônios e neurotransmissores.



Na clínica

A doença de Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo. Ela ocorre com mais frequência entre 20 e 50 anos de idade e é 10 vezes mais comum em mulheres que em homens. A doença de Graves é um distúrbio autoimune no qual são produzidos autoanticorpos ativadores contra o receptor de TSH. O hipertireoidismo determinado pelos anticorpos muitas vezes é acompanhado por um bócio difuso, resultante da hiperplasia e hipertrofia da glândula. As células epiteliais foliculares transformam-se em células colunares altas e o coloide exibe uma periferia rica em contornos, indicando um metabolismo rápido.

O estado clínico primário encontrado na doença de Graves é a tireotoxicose – o estado de excesso de hormônio tireoidiano no sangue e tecidos. Um paciente com tireotoxicose apresenta um dos quadros mais notáveis da medicina clínica. O grande aumento da taxa metabólica é manifestado por perda de peso, apesar do aumento da ingestão de alimentos. Um excesso na produção de calor provoca desconforto em ambientes quentes, sudorese e maior ingestão de água. O aumento da atividade adrenérgica produz uma frequência cardíaca rápida, hipercinesia, tremor, nervosismo e um olhar fixo com os olhos arregalados. A fraqueza é causada por uma perda de massa muscular, assim como comprometimento da função muscular. Outros sintomas incluem um estado emocional lábil, falta de ar durante exercício e dificuldade para deglutir ou respirar devido à compressão do esôfago ou da traqueia pela glândula tireoide aumentada. O sinal cardiovascular mais comum é taquicardia sinusal. Ocorre aumento do débito cardíaco associado a uma pressão de pulso alargada, secundária a um efeito inotrópico positivo acoplado a uma diminuição da resistência vascular sistêmica. Um frequente sinal clínico da doença de Graves é exoftalmia (protrusão anormal do globo ocular) e edema periorbital. Isso é causado por autoanticorpos que se ligam ao receptor de TSH expresso nos fibrócitos orbitais, levando à produção de citocinas inflamatórias.

A doença de Graves geralmente é diagnosticada pela elevação dos níveis séricos de T_4 e T_3 livres e totais e sinais clínicos de bócio difuso e oftalmopatia. Os níveis séricos de TSH são baixos porque o hipotálamo e a hipófise são inibidos pelos altos níveis de T_4 e T_3 . Na maioria dos casos, a captação de iodo radioativo pela tireoide é excessiva e difusa. Um ensaio dos níveis de TSH e a presença de imunoglobulina estimulante da tireoide circulante distinguirá a doença de Graves (um distúrbio primário) de um raro adenoma de tireotrofos hipofisários (um distúrbio secundário) que produz altos níveis de TSH.

O tratamento da doença de Graves geralmente consiste na remoção do tecido da tireoide, seguida por terapia de reposição com T_4 por toda a vida. O tecido tireoidiano pode ser removido por radioablação com ^{131}I ou por cirurgia. Com a remoção cirúrgica da glândula, deve-se tomar precauções para evitar uma liberação maciça de hormônios tireoidianos, com possível risco à vida, conhecida como tempestade tireoidiana. Uma alternativa à remoção do tecido da tireoide consiste na administração de medicamentos antitireoidianos que inibem a atividade de TPO.

Efeitos Cardiovasculares

Talvez as ações clinicamente mais importantes do hormônio da tireoide ocorram na fisiologia cardiovascular. T_3 aumenta o débito cardíaco, garantido assim fornecimento de O_2 suficiente para os tecidos (Fig. 42.11). A frequência cardíaca e o volume sistólico em repouso estão aumentados. A velocidade e a força das contrações miocárdicas estão aumentadas (efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos, respectivamente) e o tempo de relaxamento diastólico está encurtado (efeito lusitrópico positivo). A pressão arterial sistólica aumenta modestamente e a pressão arterial diastólica está diminuída. A pressão de pulso ampliada resultante reflete os efeitos combinados do aumento do volume sistólico e redução da resistência vascular sistêmica secundária à dilatação dos vasos sanguíneos na pele, músculos e coração. Esses efeitos, por sua vez, são decorrentes em parte do aumento da produção tissular de calor e CO_2 induzido pelo hormônio tireoidiano (ver “Efeitos sobre a taxa metabólica basal e termogênese”). Além disso, porém, o hormônio tireoidiano diminui a resistência sistêmica ao dilatar as arteríolas na circulação periférica. O volume sanguíneo total aumenta pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, consequentemente aumentando a reabsorção de sódio nos túbulos renais (Cap. 34).

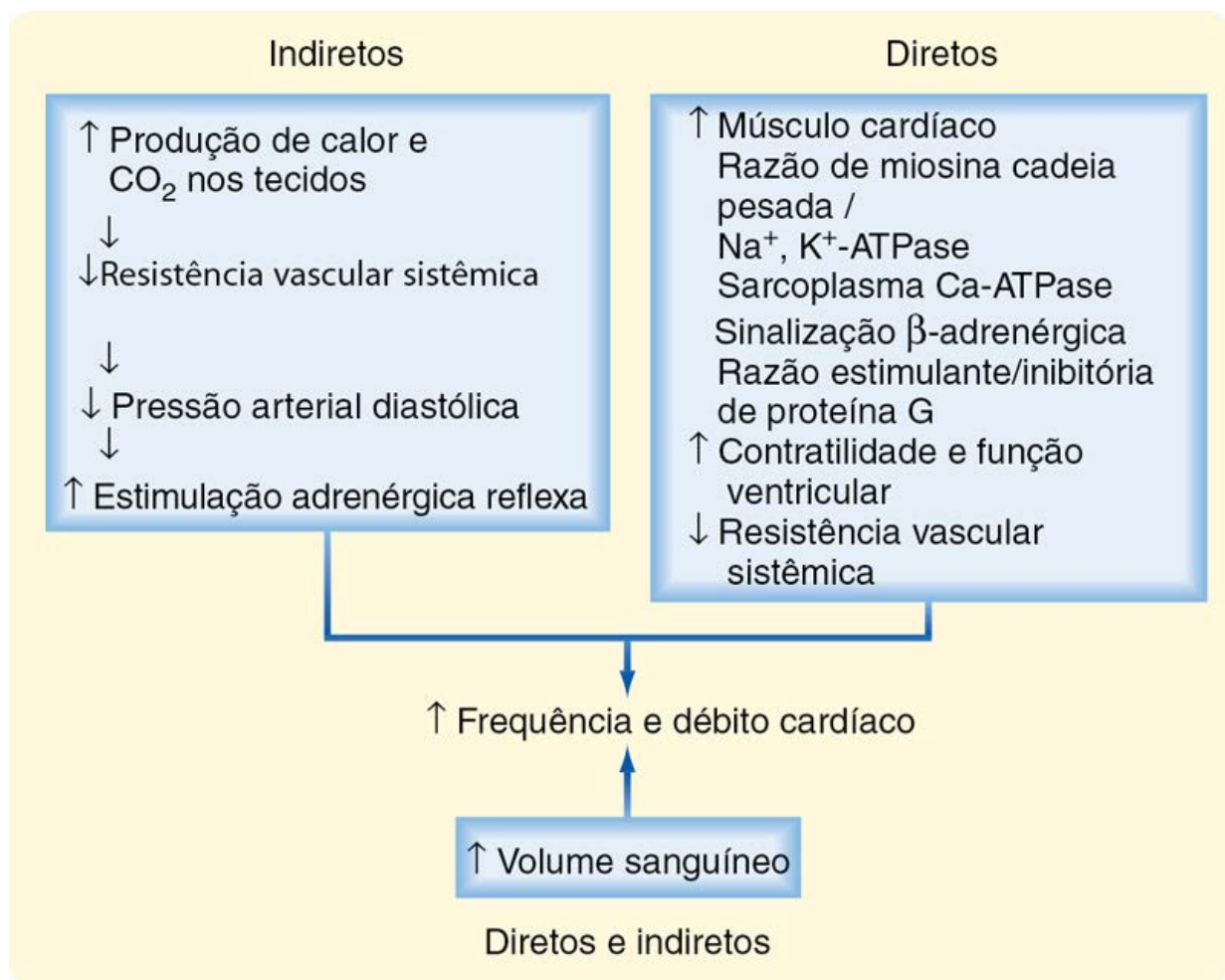


FIG. 42.11 Mecanismos pelos quais o hormônio da tireoide aumenta o débito cardíaco. Os mecanismos indiretos provavelmente são mais importantes em termos quantitativos.

Os efeitos cardíacos inotrópicos de T_3 são diretos e indiretos. Os últimos são decorrentes principalmente da maior sensibilidade a catecolaminas (Cap. 43). Os efeitos inotrópicos diretos (Fig. 42.11) envolvem a regulação de múltiplas proteínas que aumentam a contratilidade, incluindo um aumento da expressão da cadeia pesada de α -miosina e a inibição do trocador de Na^+/Ca^{++} na membrana plasmática. A Ca^{++} -ATPase de retículo sarcoplasmático (SERCA) é aumentada por T_3 , enquanto fosfolambam é diminuída. Como resultado, o sequestro de cálcio durante a diástole aumenta e o tempo de relaxamento é encurtado. Um aumento dos canais de rianodina Ca^{++} do retículo sarcoplasmático promove a liberação de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático durante a sístole.



Na clínica

Níveis de hormônio tireoidiano na faixa normal são necessários para um desempenho cardíaco ótimo. Uma deficiência do hormônio tireoidiano em humanos reduz o volume sistólico, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o débito cardíaco e a eficiência da função cardíaca. O último defeito é demonstrado pelo fato de que o índice de trabalho sistólico [(volume sistólico/massa ventricular esquerda) $\times$ pressão arterial sistólica máxima] diminui em maior grau que o metabolismo oxidativo do miocárdio. A elevação da resistência vascular sistêmica pode contribuir para essa debilidade cardíaca. Em contraste, o excesso de hormônio tireoidiano potencializa o débito cardíaco ao aumentar tanto a frequência cardíaca quanto o volume sistólico. A pressão de pulso é alargada pelo aumento da pressão sistólica e diminuição da pressão diastólica em decorrência da diminuição da resistência vascular sistêmica. A tireotoxicose está associada a palpitações, fibrilação atrial e prolapso da valva mitral (Cap. 15).

Efeitos Sobre a Taxa Metabólica Basal e Termogênese

O maior uso de O_2 em última análise depende de um maior suprimento de substratos para oxidação. T_3 aumenta a absorção de glicose no trato gastrointestinal e aumenta o metabolismo de glicose (captação, oxidação e síntese de glicose). No tecido adiposo, o hormônio tireoidiano induz enzimas para a síntese de ácidos graxos, incluindo a carboxilase de acetil-CoA e sintase de ácido graxo e aumenta a lipólise por meio de um aumento do número de receptores β -adrenérgicos (ver "Efeitos

sobre o sistema nervoso autônomo”). O hormônio tireoidiano também aumenta a eliminação de quilomícrons. Portanto, o metabolismo lipídico (liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo e oxidação) está aumentado.

O metabolismo proteico (liberação de aminoácidos musculares, a degradação de proteínas e, em menor grau, a síntese proteica e a formação de ureia) também estão aumentados. T_3 potencializa os respectivos efeitos estimulantes da adrenalina, da noradrenalina, do glucagon, do cortisol e do hormônio de crescimento sobre a gliconeogênese, a lipólise, a cetogênese e a proteólise do pool de proteínas lábeis. O efeito metabólico geral do hormônio tireoidiano tem sido descrito adequadamente como uma aceleração da resposta fisiológica à inanição. Além disso, o hormônio tireoidiano estimula a síntese de ácidos biliares a partir de colesterol e promove a secreção biliar. O efeito resultante é uma diminuição do pool corporal e dos níveis plasmáticos de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade. O clearance metabólico de hormônios esteroides da adrenal e gônadas, algumas vitaminas B e alguns medicamentos administrados também é aumentado pelo hormônio tireoidiano.

Os hormônios tireoidianos estimulam a termogênese, afetando a utilização do trifosfato de adenosina (ATP) e a eficiência da síntese de ATP. A utilização de ATP é aumentada pela suprarregulação de vários processos dependentes de energia, incluindo Na^+ , K^+ -ATPase e SERCA, particularmente nos músculos esqueléticos, onde o uso cíclico de cálcio entre o citoplasma e o retículo sarcoplasmático utiliza ATP e gera calor. Recentemente foi demonstrado que a gordura marrom em seres humanos, antigamente considerada importante apenas em recém-nascidos, parece ter um papel na termogênese facultativa em adultos. Estudos de imagem demonstraram a presença de gordura marrom no mediastino, particularmente em indivíduos magros, e a atividade metabólica da gordura marrom é ampliada pela exposição ao frio. A gordura marrom expressa a proteína desacopladora 1 (UCP1), também chamada termogenina, que faz que o gradiente de prótons na membrana mitocondrial interna seja dissipado como calor, que é então disseminado para o resto do corpo pela circulação. UCP1 é regulada pelo hormônio tireoidiano e a gordura marrom expressa D2, fornecendo conversão intracelular de T_4 em T_3 . A termogênese na gordura marrom envolve uma interação sinérgica entre os hormônios tireoidianos e o sistema nervoso simpático. As catecolaminas promovem lipólise e estimulam a expressão de D2. T_3 , por sua vez, estimula os receptores adrenérgicos e potencializa a resposta a catecolaminas. O hipertireoidismo é acompanhado por intolerância ao calor, enquanto o hipotireoidismo é acompanhado por intolerância ao frio.

Efeitos Respiratórios

O hormônio tireoidiano estimula a utilização de O_2 e aumenta o fornecimento de O_2 . Adequadamente, T_3 aumenta a frequência respiratória em repouso, o volume-minuto e a resposta ventilatória à hipercapnia e hipóxia. Essas ações mantêm uma PO_2 arterial normal quando a utilização de O_2 está aumentada e uma PCO_2 normal quando a produção de CO_2 está aumentada. Além disso, o hematócrito aumenta discretamente para ampliar a capacidade de transporte de O_2 . Esse aumento resulta da estimulação da produção de eritropoietina nos rins.

Efeitos nos Músculos Esqueléticos

A função normal dos músculos esqueléticos também requer quantidades ideais de hormônio tireoidiano. Essa necessidade pode estar relacionada à regulação da produção e armazenamento de energia. A glicólise e a glicogenólise aumentam, enquanto o glicogênio e a creatina fosfato são reduzidos pelo excesso de hormônio tireoidiano. A incapacidade de captação e de fosforilação de creatina nos músculos provoca sua maior excreção urinária.

Efeitos Sobre o Sistema Nervoso Autônomo e a Ação de Catecolaminas

Como já mencionado, existe uma sinergia importante entre as catecolaminas e os hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos são sinérgicos com catecolaminas para aumentar a taxa metabólica, a produção de calor, a frequência cardíaca, a atividade motora e a excitação do SNC. T_3 pode potencializar a atividade do sistema nervoso simpático por meio de um aumento do número de receptores β -adrenérgicos nos músculos cardíacos e pela geração de segundos mensageiros intracelulares como o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Efeitos Sobre o Crescimento e a Maturação

Um efeito importante do hormônio tireoidiano é a promoção do crescimento e da maturação. Uma quantidade pequena, mas crucial, de hormônio tireoidiano atravessa a placenta e o eixo fetal da tireoide torna-se funcional na metade da gestação. O hormônio da tireoide é extremamente importante para o desenvolvimento neurológico normal e formação óssea adequada no feto. Em lactentes, a insuficiência fetal do hormônio tireoidiano provoca hipotireoidismo congênito, caracterizado por déficit intelectual irreversível e baixa estatura (quadro “Na Clínica”).

Efeitos Sobre os Ossos, Tecidos Duros e Derme

O hormônio tireoidiano promove ossificação endocondral, crescimento ósseo linear e maturação dos centros ósseos epifisários. T_3 aumenta a maturação e a atividade de condrócitos na placa de crescimento cartilaginosa, em parte pelo aumento da produção e da ação local do fator de crescimento. Durante o crescimento pós-natal linear, T_3 favorece as ações

de hormônio de crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I e outros fatores de crescimento. T_3 também favorece a remodelagem óssea em adultos normais.

A progressão do desenvolvimento e erupção dos dentes depende do hormônio tireoidiano, assim como o ciclo normal de crescimento e a maturação da epiderme, seus folículos pilosos e as unhas. Os processos de degradação normal desses tecidos estruturais e tegumentares são estimulados pelos hormônios tireoidianos. Portanto, um excesso ou uma deficiência de hormônio tireoidiano podem provocar perda de cabelo e formação anormal das unhas. O hormônio tireoidiano regula a estrutura do tecido subcutâneo, inibindo a síntese e aumentando a degradação de mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanos) e fibronectina no tecido conjuntivo extracelular (ver a seguir a descrição de mixedema).

Efeitos Sobre o Sistema Nervoso

O hormônio tireoidiano regula o momento e o ritmo do desenvolvimento do SNC. Uma deficiência do hormônio tireoidiano no útero e no início da infância inibe o crescimento do córtex cerebral e cerebelar, a proliferação de axônios e a ramificação de dendritos, a sinaptogênese, a mielinização e a migração celular. Um comprometimento irreversível do SNC ocorre quando uma deficiência neonatal do hormônio tireoidiano não é reconhecida e tratada imediatamente. Esses defeitos morfológicos são acompanhados por anormalidades bioquímicas. Uma diminuição dos níveis de hormônio tireoidiano reduz o tamanho das células, o conteúdo de RNA e de proteínas, a tubulina e as proteínas associadas aos microtúbulos, o teor proteico e lipídico de mielina, a produção local de fatores de crescimento críticos e as taxas de síntese proteica.

O hormônio tireoidiano também aumenta a vigília, o nível de alerta, a sensibilidade a múltiplos estímulos, o sentido da audição, percepção da fome, memória e capacidade de aprendizado. Além disso, o tônus emocional normal depende da disponibilidade adequada do hormônio tireoidiano. Mais ainda, a velocidade e a amplitude dos reflexos nervosos periféricos são aumentadas pelo hormônio tireoidiano, assim como a motilidade do trato gastrointestinal.

Efeitos Sobre os Órgãos Reprodutores e as Glândulas Endócrinas

Em homens e mulheres, o hormônio tireoidiano tem um papel permissivo importante na regulação da função reprodutora. O ciclo ovariano normal de desenvolvimento folicular, maturação e ovulação, o processo testicular homólogo da espermatogênese e a manutenção do estado gestacional saudável são todos perturbados por desvios importantes dos níveis de hormônio tireoidiano em relação à faixa normal. Em parte, esses efeitos nocivos podem ser causados por alterações no metabolismo ou na disponibilidade de hormônios esteroides. Por exemplo, o hormônio tireoidiano estimula a síntese hepática e a liberação da globulina de ligação a esteroides sexuais.



Na clínica

O hipotireoidismo refere-se à produção insuficiente de hormônios da tireoide e pode ocorrer como doença endócrina primária, secundária ou terciária (Cap. 41). No hipotireoidismo primário, os níveis de T_4 e T_3 estão anormalmente baixos e TSH é alto. No hipotireoidismo secundário e terciário, os dois hormônios tireoidianos e TSH são baixos. A resposta de níveis de TSH ao TRH sintético pode ser usada para diferenciar a doença hipofisária da hipotalâmica.

O hipotireoidismo no feto ou no início da infância gera o hipotireoidismo congênito (anteriormente chamado de cretinismo [Fig. 42.12]). Os indivíduos afetados apresentam incapacidade intelectual grave, baixa estatura com desenvolvimento esquelético incompleto, alterações faciais grosseiras e protrusão da língua. A causa mais comum do hipotireoidismo em crianças no mundo todo é a deficiência de iodo. Historicamente, a deficiência de iodo era vista como a principal causa de hipotireoidismo em algumas regiões montanhosas da América do Sul, África e Ásia, mas evidências recentes sugerem que o problema ainda é disseminado. Essa forma trágica de hipotireoidismo endêmico pode ser prevenida por programas de saúde pública que adicionem iodo ao sal de mesa ou forneçam injeções anuais de uma preparação de iodeto absorvida lentamente. Defeitos congênitos representam uma causa menos comum de hipotireoidismo neonatal/infantil. Na maioria dos casos, a glândula tireoide simplesmente não se desenvolve adequadamente (disgenesia da glândula tireoide). Causas menos frequentes de hipotireoidismo infantil são mutações nos genes envolvidos na produção do hormônio tireoidiano (por exemplo NIS, TPO, tireoglobulina, pendrina) ou anticorpos bloqueadores do receptor de TSH. A gravidade dos defeitos neurológicos e esqueléticos está intimamente ligada ao momento do diagnóstico e da reposição do hormônio tireoidiano (T_4), com o tratamento precoce produzindo capacidade cognitiva normal e déficits neurológicos sutis. Por outro lado, se o hipotireoidismo ao nascimento permanecer sem tratamento por apenas duas a quatro semanas, o SNC não amadurecerá normalmente no primeiro ano de vida. Marcos do desenvolvimento como sentar, ficar em pé e andar ocorrerão tardiamente e déficits cognitivos graves e irreversíveis podem ocorrer. Bebês com hipotireoidismo geralmente parecem normais ao nascimento devido à proteção dos hormônios tireoidianos maternos. Portanto, a triagem neonatal (níveis de T_4 e TSH) tem um papel crítico no diagnóstico e na prevenção do hipotireoidismo congênito.

O hipotireoidismo em adultos que não tenham deficiência de iodeto na maioria das vezes é o resultado de outro distúrbio autoimune conhecido como doença de Hashimoto (anteriormente chamada de tireoidite linfocítica). Em contraste com o efeito estimulante dos autoanticorpos observados na doença de Graves, os autoanticorpos contra

tireoide na doença de Hashimoto (contra TPO, tireoglobulina ou receptor de TSH) causam apoptose das células da tireoide e destruição dos folículos da tireoide. Esses anticorpos fixam o complemento e promovem a lise de células da tireoide, causando liberação de tireoglobulina na circulação. A glândula tireoide torna-se infiltrada por linfócitos B e T, o que pode causar um aumento da glândula.

Outras causas de hipotireoidismo incluem causas iatrogênicas (por ex., lesão radioquímica ou remoção cirúrgica para tratamento de hipertireoidismo), bócios nodulares e doença hipofisária ou hipotalâmica. O tratamento de pacientes com o medicamento antiarrítmico amiodarona, que contém uma grande quantidade de iodo, pode causar hipo ou hipertireoidismo. A função tireoidiana deve ser monitorada com cuidado em pacientes que recebam essa medicação.

O quadro clínico do hipotireoidismo em adultos em muitos aspectos é o exato oposto ao observado no hipertireoidismo. A taxa metabólica menor que a normal provoca ganho de peso sem um aumento apreciável na ingestão calórica. A diminuição da termogênese reduz a temperatura corporal e causa intolerância ao frio, diminuição da sudorese e pele seca. A atividade adrenérgica diminui e, portanto, pode ocorrer bradicardia. O movimento, a fala e os pensamentos são lentificados e ocorre letargia, sonolência e um rebaixamento das pálpebras superiores (ptose). Um acúmulo de mucopolissacarídeos de carga negativa nos tecidos conjuntivos atrai sódio e líquido. O mixedema não depressivo resultante produz aspecto túrgido, aumento da língua, rouquidão, rigidez articular, derrames nos espaços pleurais, pericárdicos e peritoneais e pressão sobre os nervos periféricos e cranianos aprisionados por um excesso de substância sedimentada. Constipação, perda de cabelo, disfunção menstrual e anemia são outros sinais. Em adultos que não contam com o hormônio tireoidiano, a tomografia por emissão de pósitrons demonstra uma redução generalizada do fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo da glicose. Essa anormalidade pode explicar o comprometimento psicomotor e o afeto deprimido dos indivíduos com hipotireoidismo.

A terapia de reposição com uma dose diária de T_4 que normalize os níveis de TSH geralmente é curativa em adultos. Na maioria dos pacientes, T_3 não é necessária porque é gerada quando necessário por D1 e D2 periféricas. Além disso, a administração de T_3 é complicada por sua alta potência e meia-vida curta, exigindo administração frequente e causando dificuldade para manter níveis fisiológicos constantes de T_3 .

O hormônio tireoidiano também tem efeitos significantes em outras partes do sistema endócrino. A produção hipofisária do hormônio de crescimento é aumentada pelo hormônio tireoidiano, enquanto a de prolactina é diminuída. A secreção adrenocortical de cortisol ([Cap. 43](#)), assim como a eliminação metabólica deste hormônio são estimuladas, mas os níveis plasmáticos livres de cortisol permanecem normais. A razão de estrogênios para androgênios ([Cap. 44](#)) aumenta em homens (nos quais pode ocorrer aumento das mamas no hipertireoidismo). Diminuições na produção de paratormônio e de $1,25-(OH)_2$ -vitamina D são consequências compensatórias dos efeitos do hormônio tireoidiano sobre a reabsorção óssea ([Cap. 40](#)). O tamanho dos rins, o fluxo plasmático renal, a taxa de filtração glomerular e as taxas de transporte de várias substâncias também são aumentadas pelo hormônio tireoidiano.

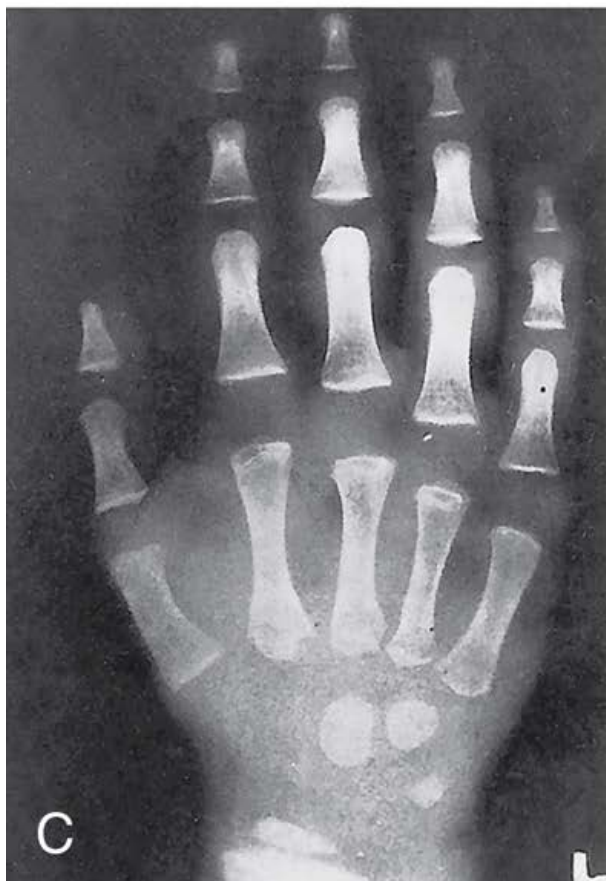


FIG. 42.12 A, Uma criança normal de seis anos de idade (esquerda) e uma criança de 17 anos com hipotireoidismo congênito (direita) da mesma vila em uma área de hipotireoidismo endêmico. Observar a baixa estatura, obesidade, pernas malformadas e expressão da criança hipotireoideia com incapacidade intelectual. Outras características são abdômen proeminente, nariz largo e achatado, mandíbula hipoplásica, pele seca descamativa, puberdade tardia e fraqueza muscular. Radiografias de mãos comparando uma criança normal de 13 anos de idade (B) com uma de 13 anos de idade sofrendo de hipotireoidismo (C). Observar que o paciente com hipotireoidismo apresenta um retardo acentuado do desenvolvimento dos pequenos ossos das mãos, nas placas de crescimento das extremidades dos dedos e na placa de crescimento do rádio distal. (A, De Delange FM. In: Braverman LE, Utiger RD [eds]. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. B, De Tanner JM et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. New York: Academic Press; 1975. C, De Andersen HJ. In: Gardner LI [ed]. *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*. Philadelphia: Saunders; 1975.)

A síndrome de doença não tireoidiana (NTIS), também conhecida como síndrome do doente eutireoideo, ocorre frequentemente em pacientes com doenças graves que requerem hospitalização. NTIS é caracterizada por uma diminuição tanto dos níveis dos hormônios tireoidianos circulantes quanto de TSH, causada pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide mediada pelo SNC. Além disso, o metabolismo periférico de T_4 em rT_3 inativa também aumenta. Um padrão semelhante é observado após jejum prolongado. Embora ainda não seja totalmente compreendida, foi proposto que o NTIS represente uma adaptação fisiológica para poupar energia em doenças crônicas ou inanição.



Ao nível celular

Mecanismo de Ação do Hormônio Tireoidiano

Por muitos anos, acreditava-se que os hormônios da tireoide sofriam difusão passiva pelas membranas celulares, mas atualmente sabe-se que exigem proteínas de transporte. Elas incluem os transportadores monocarboxilato MCT8 e MCT10, que são capazes de transportar tanto T_4 quanto T_3 pela membrana plasmática (Fig. 42.13; também a Fig. 42.5). Recentemente foi demonstrado que mutações de MCT8 causam uma síndrome de desenvolvimento ligada ao X em seres humanos, caracterizada por níveis elevados de T_3 , hipoplasia muscular e comprometimento neurológico grave. Outro transportador, OATP1C1, parece desempenhar um papel no transporte de T_4 pela barreira hematoencefálica.

Muitas, mas não todas as ações de T_3 são mediadas por sua ligação a um dos membros da família de receptores de hormônio tireoidiano (TR). A família TR pertence à superfamília de fatores de transcrição de receptores hormonais nucleares (Cap. 3 e 40). Em seres humanos, existem dois genes para o receptor de hormônio tireoidiano, THRA e THRB, localizados nos cromossomos 17 e 3, respectivamente, que codificam os receptores de hormônios tireoidianos nucleares. THRA codifica TR_{α} , que alternativamente é dividido para formar duas isoformas principais. $TR_{\alpha1}$ é um TR genuíno, enquanto a outra isoforma não se liga a T_3 . THRB codifica $TR_{\beta1}$ e $TR_{\beta2}$, que são receptores de alta afinidade por T_3 . A distribuição tissular de $TR_{\alpha1}$ e $TR_{\beta1}$ é difusa. $TR_{\alpha1}$ é expresso intensamente no músculo cardíaco e esquelético. $TR_{\alpha1}$ é o mediador primário da ação do hormônio tireoidiano sobre o coração. Em contraste, $TR_{\beta1}$ é expresso principalmente no encéfalo, fígado e rins. A expressão de $TR_{\beta2}$ é restrita à hipófise e áreas críticas do hipotálamo, assim como a cóclea e a retina. T_3 atuando por meio de $TR_{\beta2}$ é responsável pela inibição da expressão do gene de pré-pró-TRH nos neurônios paraventriculares do hipotálamo e do gene da subunidade β de TSH nos tireotrofos hipofisários. Portanto, os efeitos de retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano sobre a secreção de TRH e TSH são mediados em grande parte por $TR_{\beta2}$.

TR forma heterodímeros com RXR (Fig. 42.13). TR-RXR sem ligante liga-se ao elemento de resposta tireoidiana nos genes alvo e recruta correpressores que inibem a transcrição gênica. Após a ligação a T_3 , os correpressores são liberados e coativadores são recrutados para o complexo hormônio-receptor, induzindo a transcrição gênica.

O conhecimento dos subtipos de TR é importante porque foi descrito que mutações inativadoras de TR causam síndromes de resistência ao hormônio tireoidiano. As mutações mais comuns ocorrem no subtipo $TR_{\beta2}$, produzindo uma retroalimentação negativa incompleta no nível hipotalâmico-hipofisário. Portanto, os níveis de T_4 estão elevados, mas TSH não é suprimido. Quando a resistência ocorre predominantemente no nível hipotalâmico-hipofisário, o paciente pode exibir sinais de hipertireoidismo devido aos efeitos da elevação dos níveis de hormônios tireoidianos sobre os tecidos periféricos, particularmente sobre o coração, mediados por $TR_{\alpha1}$. As isoformas de TR também podem oferecer possíveis alvos terapêuticos. Por exemplo, existem pesquisas em andamento para desenvolver agonistas específicos em TR_{β} que tenham efeitos benéficos sobre o metabolismo de lipídeos e colesterol, sem o risco de efeitos colaterais cardiovasculares adversos.

Existem evidências ainda de ações não-genômicas de T_3 e T_4 mediadas por receptores que atuam na membrana plasmática, mitocôndrias ou citoplasma. Em alguns casos, elas são versões modificadas dos receptores tireoidianos nucleares. Por exemplo, foi descrito que isoformas truncadas de $TR_{\alpha1}$ que se ligam a T_3 na membrana plasmática medeiam efeitos não-genômicos nos ossos ou que a ligação a T_4 no citoplasma regula a organização de microfilamentos. Também foi descrito que uma integrina, $\alpha_v\beta_3$, pode atuar como receptor de T_4 na superfície celular para regular a proliferação celular e a angiogênese por um mecanismo não-genômico. A interação entre as ações genômicas e não-genômicas clássicas dos hormônios tireoidianos provavelmente representa outra área ativa de futuros estudos.

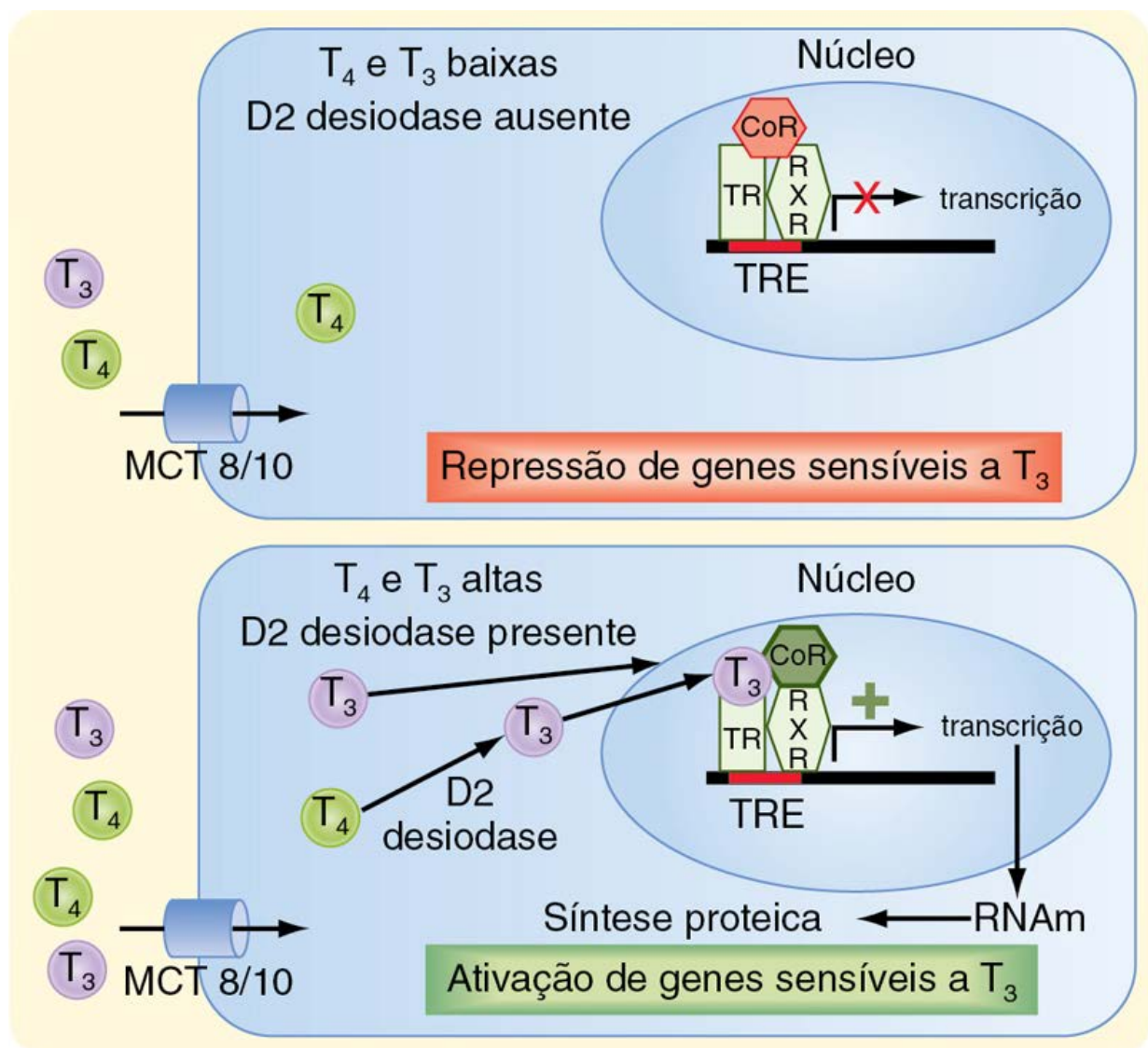


FIG. 42.13 Mecanismos de ação do hormônio tireoidiano, incluindo o papel dos transportadores MCT, D2 desidase e heterodímero TR-RXR. CoA, coativador; CoR, corepressor; RXR, receptor de retinoide X.

Pontos-Chave

1. A glândula tireoide está situada na face anterior do pescoço e é composta pelos lobos direito e esquerdo anterolateralmente à traqueia, conectados por um istmo.
2. A glândula tireoide é a fonte de tetraiodotironina (tiroxina, T₄) e triiodotironina (T₃).
3. A unidade endócrina básica da glândula é um folículo, que consiste em uma única camada esférica de células epiteliais cercando uma luz central que contém coloide e hormônio armazenado.
4. O iodeto é captado pelas células da tireoide por um simporter de sódio-iodeto na membrana plasmática basolateral.
5. T₄ e T₃ são sintetizados a partir da tirosina e iodeto por um complexo enzimático de oxidase dual e tireoperoxidase. Os resíduos de tirosina na tireoglobulina sofrem iodação, após o que duas moléculas iodotirosina são acopladas para produzir as iodotironinas.
6. A secreção de T₄ e T₃ armazenadas requer a endocitose de tireoglobulina da luz do folículo tireoidiano. A tireoglobulina é então clivada em endolisossomos para liberar T₄ e T₃. O iodeto é conservado pela reciclagem de quaisquer moléculas de iodotirosina que não sofram acoplamento no interior da tireoglobulina.
7. TSH atua sobre a glândula tireoide por meio de seu receptor de membrana plasmática para estimular todas as etapas da produção de T₄ e T₃. Essas etapas incluem a captação de iodo, iodação e acoplamento e recuperação da tireoglobulina. TSH também estimula a oxidação de glicose, a síntese de proteína e o crescimento de células epiteliais.
8. Mais de 99,5% de T₄ e T₃ circulam ligados às seguintes proteínas: globulina de ligação a tiroxina, transtirretina e albumina. Apenas as frações livres de T₄ e T₃ são biologicamente ativas.
9. T₄ funciona em grande parte como pró-hormônio, cuja disposição é regulada por três tipos de desidases. A monodeiodinação do anel externo promove 75% da produção diária de T₃, que é o principal hormônio ativo.

Alternativamente, a monodeiodinação do anel interno produz T_3 reversa, que é biologicamente inativa. O particionamento de T_4 entre T_3 e T_3 reversa regula a disponibilidade de hormônio tireoidiano ativo.

10. O hormônio tireoidiano é um regulador positivo importante da taxa metabólica basal e termogênese. Outras ações importantes do hormônio da tireoide são o aumento da frequência cardíaca, débito cardíaco e ventilação pulmonar e a diminuição da resistência vascular sistêmica. A mobilização de substratos e a excreção de produtos metabólicos são aumentadas.
11. As ações dos hormônios tireoidianos sobre o SNC e o esqueleto são cruciais para o crescimento e o desenvolvimento normais. A ausência do hormônio causa hipotireoidismo congênito, caracterizado por desenvolvimento encefálico insuficiente, baixa estatura e desenvolvimento esquelético imaturo. Em adultos, o hormônio tireoidiano favorece a remodelagem óssea e a degradação de pele e cabelo.
12. T_3 liga-se aos subtipos de receptores do hormônio tireoidiano responsáveis pelas várias ações do hormônio da tireoide. O receptor do hormônio tireoidiano sofre heterodimerização com RXR para regular os elementos de resposta tireoidiana sobre os genes alvo, resultando em indução ou repressão na presença ou ausência de T_3 , respectivamente.

Leituras Adicionais

Bernal J, et al. Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:406–417.

Bianco AC. Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology*. 2011;152:3306–3311.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122:3035–3043.

de Vries EM, et al. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225:R67–R81.

Krude H, et al. Treatment of congenital thyroid dysfunction: achievements and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:399–413.

A Glândula Adrenal

Objetivos do aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Descrever a anatomia e a anatomia microscópica da glândula adrenal, incluindo as células cromafins da medula da adrenal e das três zonas do córtex da adrenal.
 2. Explicar as reações enzimáticas envolvidas na produção de norepinefrina e epinefrina e integrar essas reações com a regulação da síntese e secreção de epinefrina pela medula da adrenal.
 3. Utilizar as ações específicas das catecolaminas para explicar uma resposta simpática global ao estresse imposto sobre o organismo.
 4. Descrever as duas primeiras reações comuns da via esteroidogênica e suas localizações subcelulares e a função da proteína StAR na primeira reação.
 5. Comparar as vias esteroidogênicas na zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular em relação às reações comuns e específicas para a zona.
 6. Descrever o mecanismo de ação de glicocorticoides e mineralocorticoides, incluindo a reatividade cruzada de cortisol com o receptor de mineralocorticoides e o mecanismo para sua prevenção da reatividade cruzada.
 7. Integrar as múltiplas ações de cortisol em todo o organismo para explicar o papel do hormônio durante o desenvolvimento e fisiologia normais e descrever os múltiplos aspectos da fisiopatologia da doença de Addison e da síndrome de Cushing.
 8. Mapear o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, incluindo o escape nos mecanismos de retroalimentação que provoca a produção excessiva de androgênios (p. ex., na hiperplasia adrenal congênita) na presença de uma deficiência enzimática específica para a zona fasciculada e síntese de cortisol.
 9. Revisar a regulação e as ações da aldosterona.
-

Em adultos, as glândulas adrenais emergem como estruturas endócrinas relativamente complexas que produzem duas classes estruturalmente distintas de hormônios: esteroides e catecolaminas. O hormônio catecolamina epinefrina atua como um agente de resposta rápida a estresses como hipoglicemia e exercício para regular múltiplos parâmetros de fisiologia, incluindo o metabolismo energético e o débito cardíaco. O estresse também é um secretagogo importante do hormônio esteroide de ação mais longa, o cortisol, que regula a utilização de glicose, homeostasia imunológica e inflamatória e vários outros processos. Além disso, as glândulas adrenais regulam a homeostasia de sais e volume por meio do hormônio esteroide aldosterona. Finalmente, a glândula suprarrenal secreta grandes quantidades do precursor androgênico sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), que tem um papel importante na síntese de estrogênio fetoplacentário e é um substrato da síntese periférica de androgênios em mulheres.

Anatomia

As glândulas suprarrenais (ou adrenais) são estruturas bilaterais localizadas imediatamente acima dos rins (adrenais: ad, perto; renal, rins) (Fig. 43.1). Em humanos, são referidas como glândulas suprarrenais porque ficam situadas no polo superior de cada rim. As glândulas suprarrenais são semelhantes à hipófise pelo fato de derivarem de tecido neuronal e epitelial (ou semelhante a epitelial). A porção externa da glândula suprarrenal, chamada de córtex da suprarrenal (Fig. 43.2), desenvolve-se a partir de células mesodérmicas nas vizinhanças do polo superior dos rins em desenvolvimento. Essas células formam cordões de células endócrinas epiteliais. As células do córtex desenvolvem-se em células esteroidogênicas (Cap. 38). Em adultos, o córtex da suprarrenal é composto por três zonas – a zona glomerulosa, a zona fasciculada e a zona reticular – que produzem mineralocorticoides, glicocorticoides e androgênios adrenais, respectivamente (Fig. 43.2B).

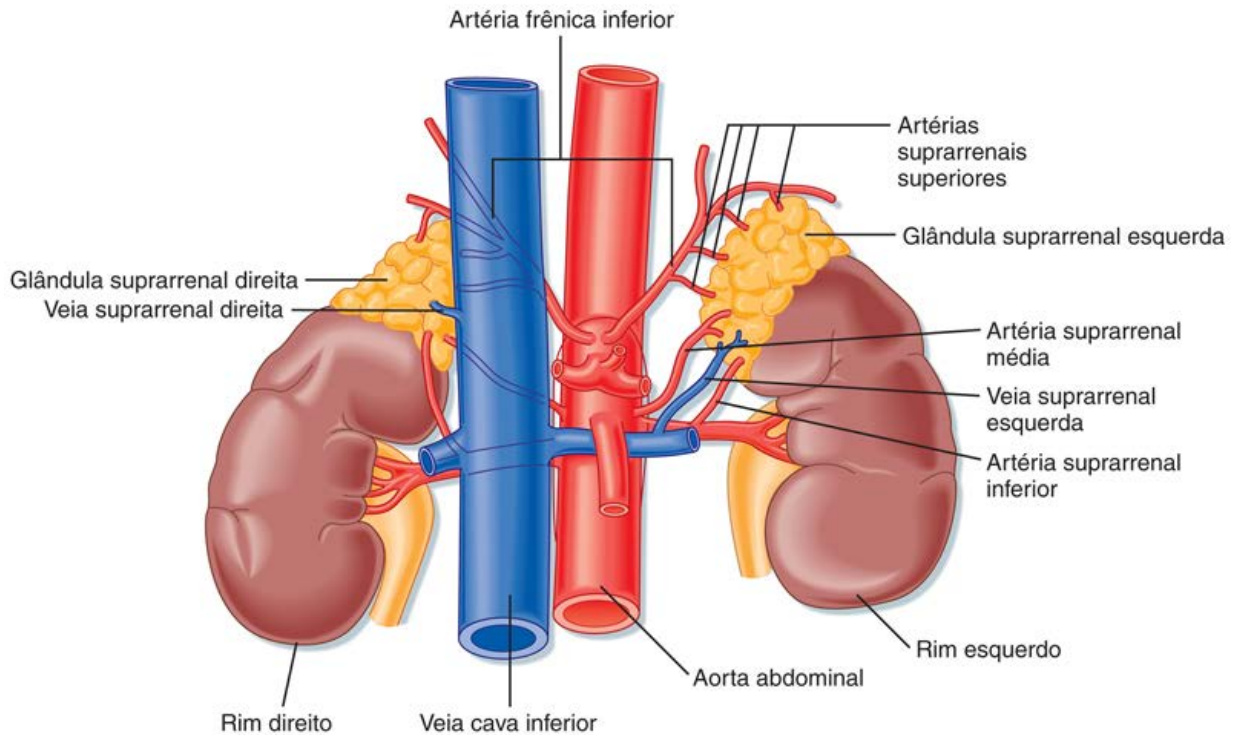


FIG. 43.1 As glândulas suprarrenais estão situadas nos polos superiores dos rins e recebem um rico suprimento arterial a partir das artérias suprarrenais inferiores, médias e superiores. As suprarrenais são drenadas por uma única veia suprarrenal. (Modificado de Drake RL et al. Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.)

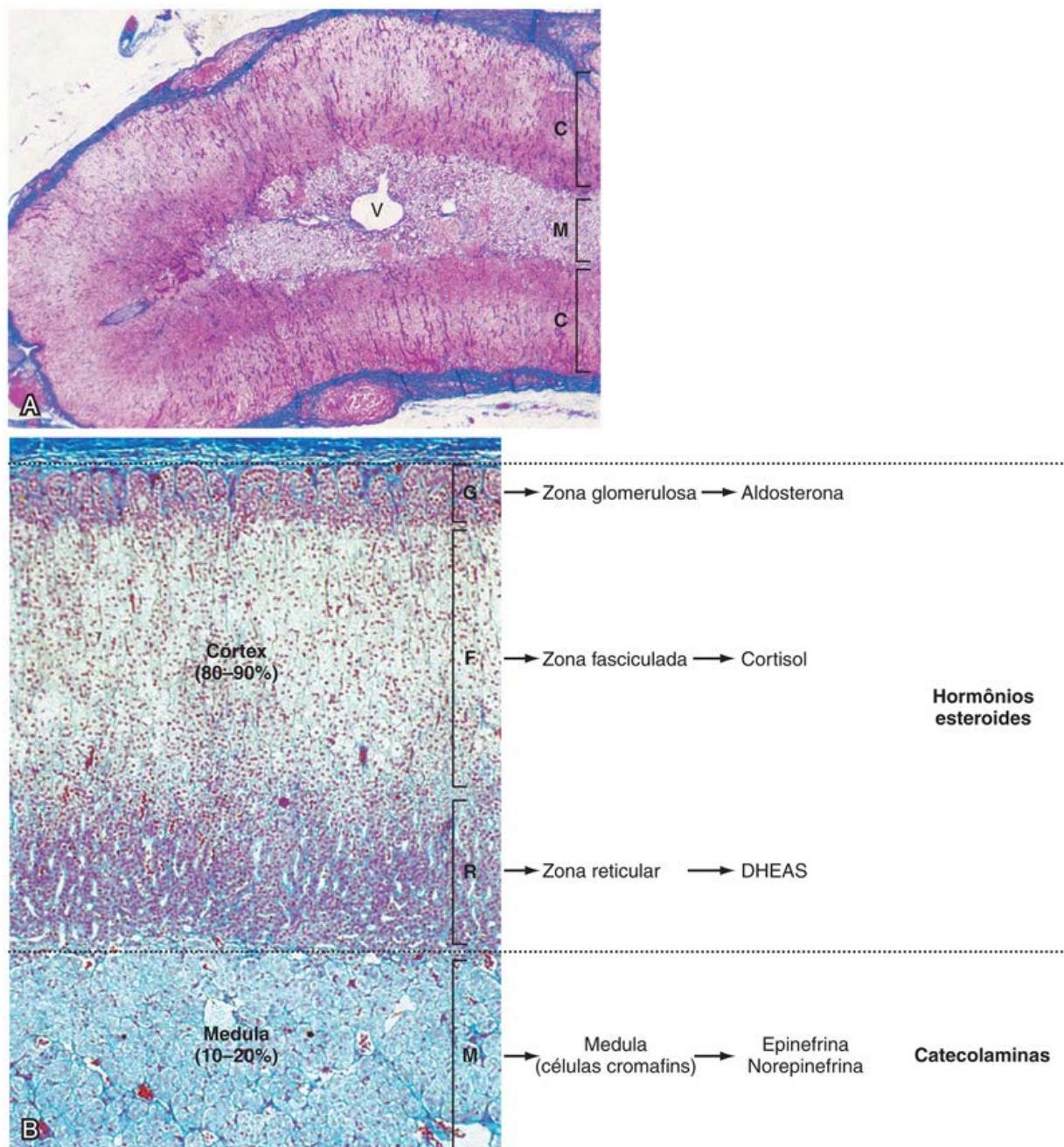


FIG. 43.2 Histologia da glândula suprarrenal. A, Baixa ampliação ilustrando o córtex (C) externo e a medula interna (M; observar a veia central [V]). B, Maior ampliação ilustrando com clareza a divisão em zonas do córtex. A função endócrina correspondente e as diferentes zonas do córtex e da medula estão indicadas. (De Young B et al. *Wheater's Functional Histology*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Logo após a formação do córtex, células derivadas da crista neural associadas ao gânglio simpático, chamadas células cromafins, migram para o córtex e são encapsuladas pelas células corticais. Desse modo, as células cromafins estabelecem a porção interna da glândula suprarrenal, que é chamada de medula da suprarrenal (Fig. 43.2). As células cromafins da medula da suprarrenal têm o potencial de desenvolvimento em neurônios simpáticos pós-ganglionares. Elas são inervadas por neurônios simpáticos pré-ganglionares colinérgicos e podem sintetizar o neurotransmissor norepinefrina a partir da tirosina. Contudo, os altos níveis de cortisol que drenam para a medula a partir do córtex da suprarrenal induzem a expressão da enzima feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), que transfere um grupo metila para uma norepinefrina produzindo o hormônio epinefrina, o principal produto hormonal da medula da suprarrenal (Fig. 43.2B).

Medula da Suprarrenal

Em vez de serem secretadas perto de um órgão-alvo e atuarem como neurotransmissores, as catecolaminas adrenomedulares são secretadas no sangue e agem como hormônios. Aproximadamente 80% das células da medula da suprarrenal secretam epinefrina e as outras 20% secretam norepinefrina. Embora a epinefrina circulante seja derivada totalmente da medula da suprarrenal, apenas cerca de 30% da norepinefrina circulante é derivada da medula. Os outros 70% são liberados em terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares e difundidos no sistema vascular. Uma vez que a medula da suprarrenal não é a única fonte de produção de catecolaminas, esse tecido não é essencial à vida.

Síntese de Epinefrina

As etapas enzimáticas da síntese de epinefrina são mostradas na [Figura 43.4](#). A síntese começa com o transporte do aminoácido tirosina para o citoplasma da célula cromafim e subsequente hidroxilação da tirosina pela enzima limitante tirosina hidroxilase, produzindo di-hidroxfenilalanina (DOPA). DOPA é convertida em dopamina por uma enzima citoplasmática, a aminoácido aromático descarboxilase, e é então transportada para a vesícula secretora (também chamada de grânulo cromafim). No interior do grânulo, toda a dopamina é completamente convertida em norepinefrina pela enzima dopamina β -hidroxilase. Na maioria das células adrenomedulares, essencialmente toda a norepinefrina é difundida para fora do grânulo cromafim por um transporte facilitado e é metilada pela enzima citoplasmática PNMT, formando epinefrina. A epinefrina é então transportada de volta para o grânulo para armazenamento e sofre exocitose regulada.



Ao nível celular

A alta concentração local de cortisol na medula é mantida pela configuração vascular no interior da glândula suprarrenal. A cápsula de tecido conjuntivo externo da glândula suprarrenal é penetrada por um rico suprimento arterial derivado de três ramos arteriais principais: as artérias suprarrenais inferiores, médias e superiores ([Fig. 43.1](#)). Elas originam dois tipos de vasos sanguíneos que transportam sangue do córtex para a medula ([Fig. 43.3](#)): (1) relativamente poucas arteríolas medulares, que fornecem sangue com alto teor de oxigênio e nutrientes diretamente para as células cromafins da medula e (2) relativamente numerosos sinusoides corticais nos quais as células corticais secretam hormônios esteroides (incluindo cortisol). Os dois tipos de vasos fundem-se para originar o plexo medular de vasos que, por fim, drenam em uma única veia suprarrenal. Portanto, as secreções do córtex da suprarrenal permeiam as células cromafins, banhando-as em altas concentrações de cortisol antes de deixar a glândula e entrar na veia cava inferior. O cortisol inibe a diferenciação neuronal das células medulares, por isso elas não conseguem formar dendritos e axônios. Além disso, o cortisol induz a expressão da enzima PNMT, que converte a norepinefrina em epinefrina ([Fig. 43.4](#)). Camundongos com o receptor de glicocorticoide eliminado apresentam um córtex aumentado, mas o tamanho da medula é diminuído e a atividade de PNMT é indetectável.

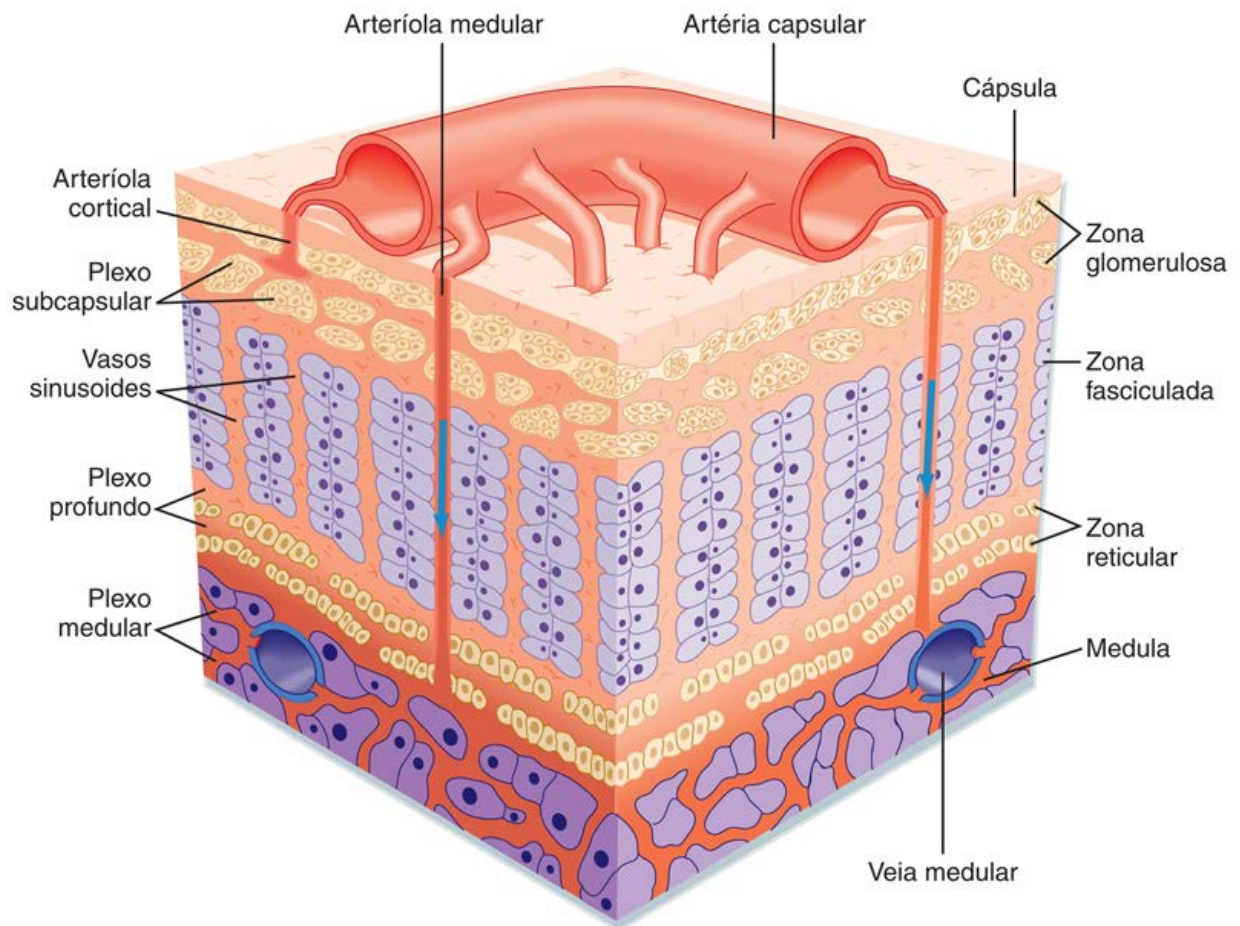


FIG. 43.3 Fluxo sanguíneo pela glândula suprarrenal. As artérias capsulares originam vasos sinusoides que transportam o sangue em direção centrípeta pelo córtex até a medula. (Modificado de Young B et al. *Wheater's Functional Histology*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.)

Moduladores

Etapas da síntese

Localização

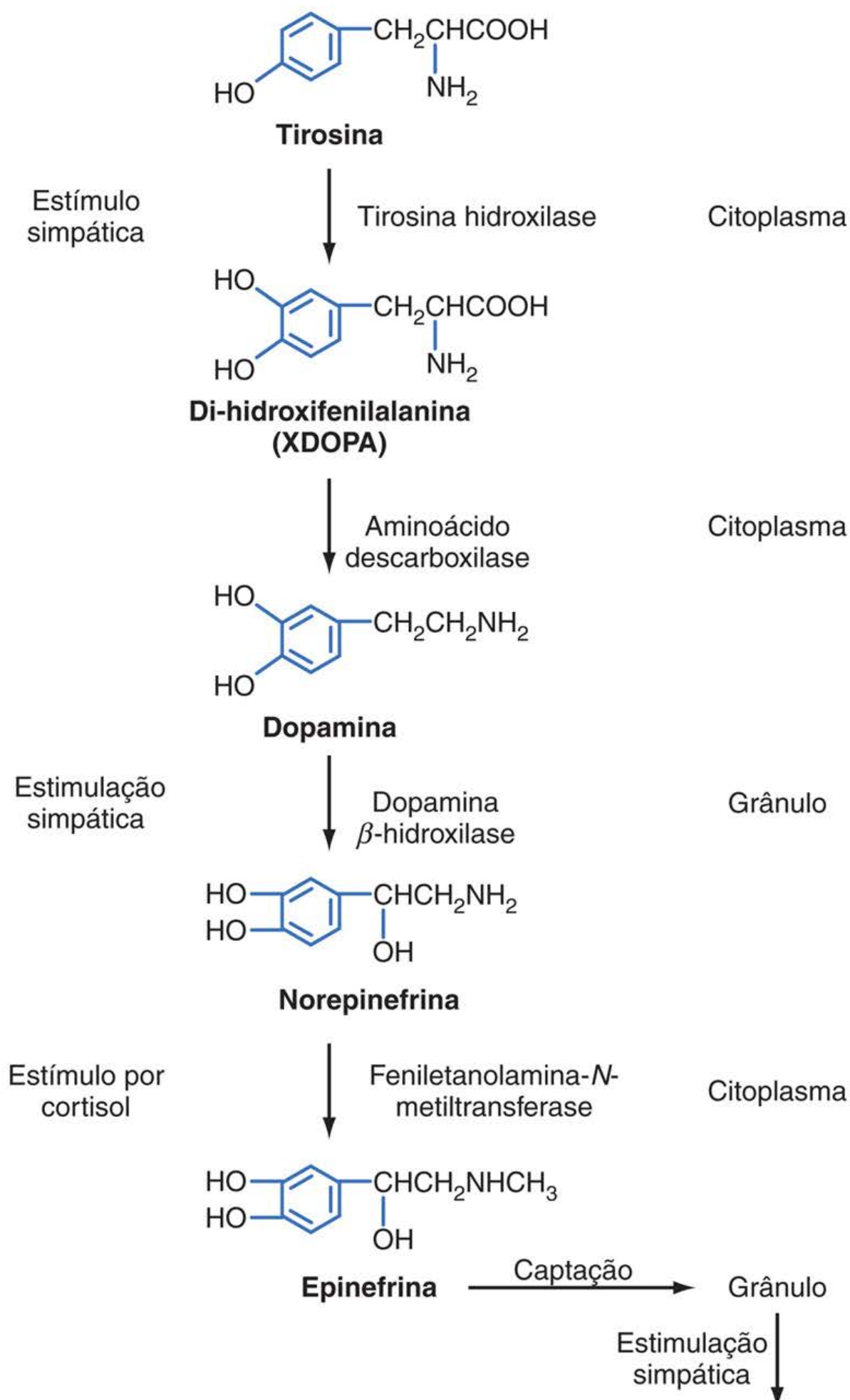


FIG. 43.4 Etapas na síntese e secreção de catecolaminas nas células cromafins da medula da suprarrenal.

A secreção de epinefrina e norepinefrina na medula da suprarrenal é regulada principalmente por sinais simpáticos descendentes em resposta a várias formas de estresse, incluindo exercício, hipoglicemia e hipovolemia hemorrágica (Fig. 43.5). Os centros autonômicos primários que iniciam respostas simpáticas estão situados no hipotálamo e no tronco encefálico e recebem estímulos do córtex cerebral, do sistema límbico e de outras regiões do hipotálamo e do tronco encefálico.

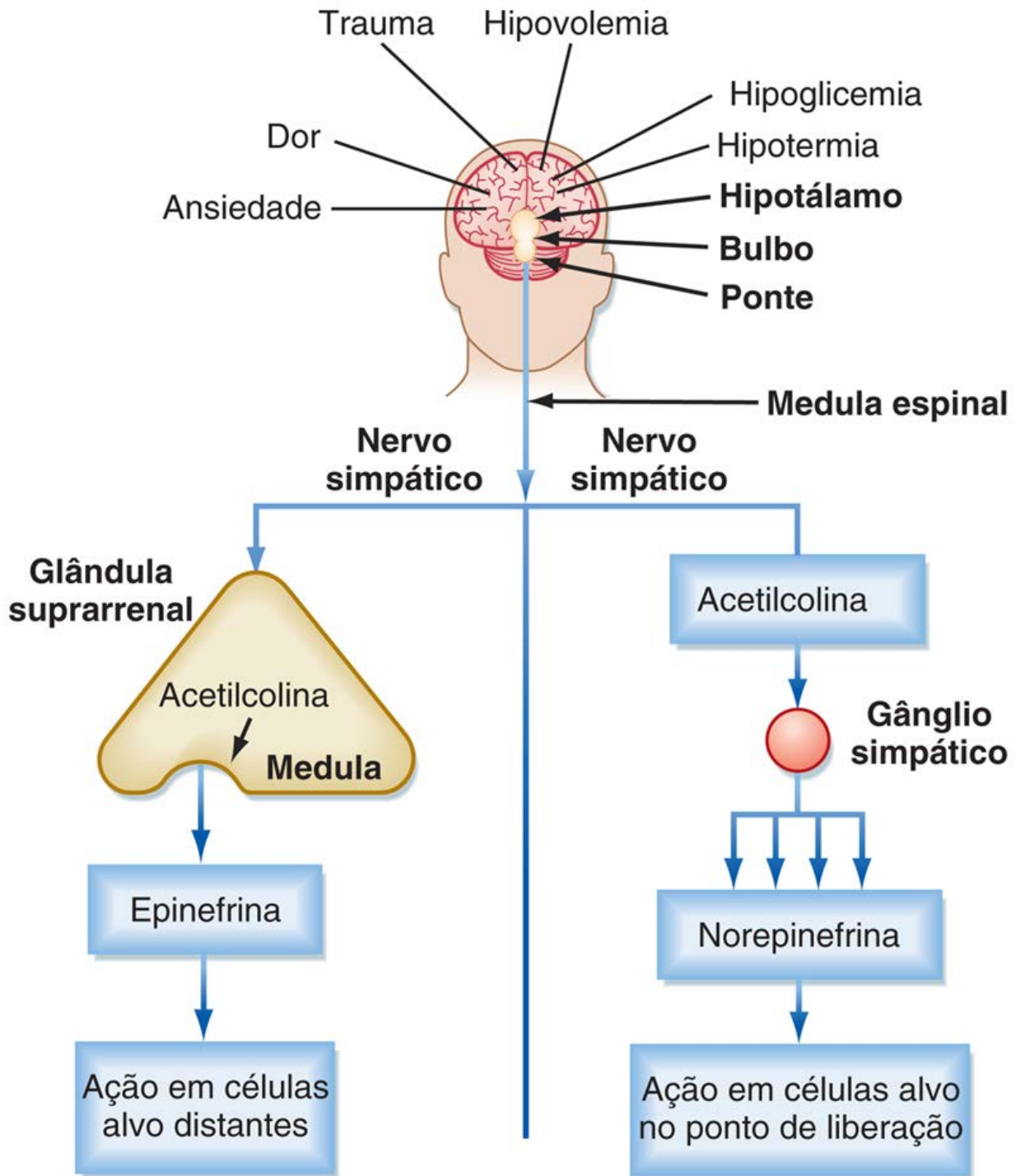


FIG. 43.5 Estímulos que aumentam a secreção de catecolaminas.

O sinal químico para a secreção de catecolaminas a partir da medula da suprarrenal é a acetilcolina (ACh), que é secretada por neurônios simpáticos pré-ganglionares e liga-se a receptores nicotínicos nas células cromafins (Fig. 43.5). A ACh aumenta a atividade da enzima limitante, a tirosina hidroxilase nas células cromafins (Fig. 43.4). Ela também aumenta a atividade da dopamina β -hidroxilase e estimula a exocitose dos grânulos cromafins. A síntese de epinefrina e norepinefrina está intimamente ligada à secreção, de modo que os níveis de catecolaminas intracelulares não mudam de modo significativo mesmo na presença de uma alteração da atividade simpática.

Mecanismo de Ação das Catecolaminas

Receptores adrenérgicos em geral são classificados como receptores α e β -adrenérgicos, com os receptores α -adrenérgicos subsequentemente divididos em receptores α_1 e α_2 e os receptores β -adrenérgicos divididos em receptores β_1 , β_2 e β_3 (Tabela 43.1). Esses receptores podem ser caracterizados de acordo com:

1. Potência relativa de agonistas e antagonistas endógenos e farmacológicos. Epinefrina e norepinefrina são agonistas potentes nos receptores α e receptores β_1 e β_3 , enquanto a epinefrina é mais potente que a norepinefrina em receptores β_2 . Atualmente existem vários agonistas e antagonistas adrenérgicos sintéticos seletivos e não seletivos.
2. Vias de sinalização a jusante. A Tabela 43.1 mostra as vias primárias associadas aos diferentes receptores adrenérgicos. Ela é uma simplificação, porque as diferenças nas vias de sinalização para um determinado receptor foram relacionadas à duração da exposição ao agonista e ao tipo celular.
3. Localização e densidade relativa de receptores. É importante observar que diferentes tipos de receptores predominam em diferentes tecidos. Por exemplo, embora os receptores α e β sejam expressos por células beta das ilhotas pancreáticas, a resposta predominante a uma descarga simpática é mediada pelos receptores α_2 .

Tabela 43.1

Receptores Adrenérgicos

Tipo de Receptor	Mecanismo de Ação Primário	Exemplos de Distribuição Tissular	Exemplos de Ação
α_1	$\uparrow$ IP3 e Ca^{++} , DAG	Terminações nervosas pós-sinápticas simpáticas	Aumenta a contração do músculo liso vascular
α_2	$\downarrow$ AMPc	Terminações nervosas pré-sinápticas simpáticas, célula beta de ilhotas pancreáticas	Inibe a liberação de norepinefrina, inibe a liberação de insulina
β_1	$\uparrow$ AMPc	Coração	Aumenta o débito cardíaco
β_2	$\uparrow$ AMPc	Fígado; musculatura lisa dos vasos, bronquíolos e útero	Aumenta o débito hepático de glicose, diminui a contração dos vasos sanguíneos, bronquíolos e útero
β_3	$\uparrow$ AMPc	Fígado, tecido adiposo	Aumenta o débito hepático de glicose, aumenta a lipólise

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol.

Ações Fisiológicas de Catecolaminas Adrenomedulares

Uma vez que a medula da suprarrenal é inervada diretamente pelo sistema nervoso autônomo, as respostas adrenomedulares são muito rápidas. Além disso, devido ao envolvimento de vários centros no sistema nervoso central (SNC), mais notavelmente o córtex cerebral, as respostas adrenomedulares podem preceder o início do estresse real (ou seja, podem ser antecipadas) (Fig. 43.5). Em muitos casos a produção adrenomedular, que consiste principalmente em epinefrina, é coordenada com a atividade nervosa simpática determinada pela liberação de norepinefrina dos neurônios simpáticos pós-ganglionares. Contudo, alguns estímulos (p. ex., hipoglicemia) evocam uma resposta nervosa potente mais adrenomedular que simpática e vice-versa.

Muitos órgãos e tecidos são afetados por uma resposta simpatoadrenal (Tabela 43.2). Um exemplo informativo das principais funções fisiológicas das catecolaminas consiste na resposta simpatoadrenal ao exercício. O exercício é semelhante à resposta de “luta ou fuga”, mas sem o elemento subjetivo do medo, e envolve maior resposta adrenomedular (ou seja, papel endócrino da epinefrina) que uma resposta nervosa simpática (ou seja, papel neurotransmissor da norepinefrina). A meta geral do sistema simpatoadrenal durante o exercício é atender às maiores demandas energéticas da musculatura esquelética e cardíaca e ao mesmo tempo manter um suprimento suficiente oxigênio e glicose para o encéfalo. A resposta ao exercício inclui as seguintes ações fisiológicas principais da epinefrina (Fig. 43.6):

1. O aumento do fluxo sanguíneo para os músculos é obtido pela ação integrada de norepinefrina e epinefrina sobre o coração, veias e linfáticos e leitos arteriolarais não musculares (p. ex., esplâncnicos) e musculares.
2. A epinefrina promove glicogenólise nos músculos. O músculo em exercício também pode utilizar ácidos graxos livres (FFAs) e a epinefrina e norepinefrina promovem lipólise no tecido adiposo. A epinefrina aumenta a glicose

sanguínea ao aumentar a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas. A promoção de lipólise no tecido adiposo também é coordenada com um aumento induzido pela epinefrina da cetogênese hepática. Por fim, os efeitos das catecolaminas sobre o metabolismo são reforçados pelo fato de que estimulam a secreção de glucagon (receptores β_2) e inibem a secreção de insulina (receptores α_2). Uma produção eficiente de trifosfato de adenosina (ATP) durante o exercício normal (ou seja, um período de atividade de uma hora) também requer troca eficiente de gases com um suprimento adequado de oxigênio para o músculo em exercício. As catecolaminas promovem essa troca por meio do relaxamento da musculatura lisa bronquiolar.

3. As catecolaminas diminuem a demanda energética da musculatura lisa visceral. Em geral, a resposta simpatoadrenal diminui a motilidade geral dos músculos lisos nos tratos gastrointestinal (GI) e urinário, conservando assim a energia onde ela não é imediatamente necessária.

Tabela 43.2

Algumas Ações dos Hormônios Catecolaminas

β : Epinefrina > Norepinefrina	α : Norepinefrina > Epinefrina
↑ Glicogenólise	↑ Gliconeogênese (α_1)
↑ Gliconeogênese (β_2)	↑ Glicogenólise (α_1)
↑ Lipólise (β_3) (β_2)	
↑ Calorigênese (β_1)	
↓ Utilização da glicose	
↑ Secreção de insulina (β_2)	↓ Secreção de insulina (α_2)
↑ Secreção de glucagon (β_2)	
↑ Captação muscular de K^+ (β_2)	↑ Contratilidade cardíaca (α_1)
↑ Contratilidade cardíaca (β_1)	
↑ Frequência cardíaca (β_1)	
↑ Velocidade de condução (β_1)	
↑ Dilatação arteriolar: ↓ PA (β_2) (músculos)	↑ Vasoconstrição arteriolar; ↑ PA (α_1) (esplâncnicos, renal, cutâneo, genital)
↑ Relaxamento muscular (β_2)	↑ Contração de esfíncter (α_1)
Gastrointestinal	Gastrointestinal
Urinário	Urinário
Brônquico	↑ Agregação plaquetária (α_2)
	↑ Sudorese ("adrenérgica")
	↑ Dilação das pupilas (α_1)

PA, pressão arterial.

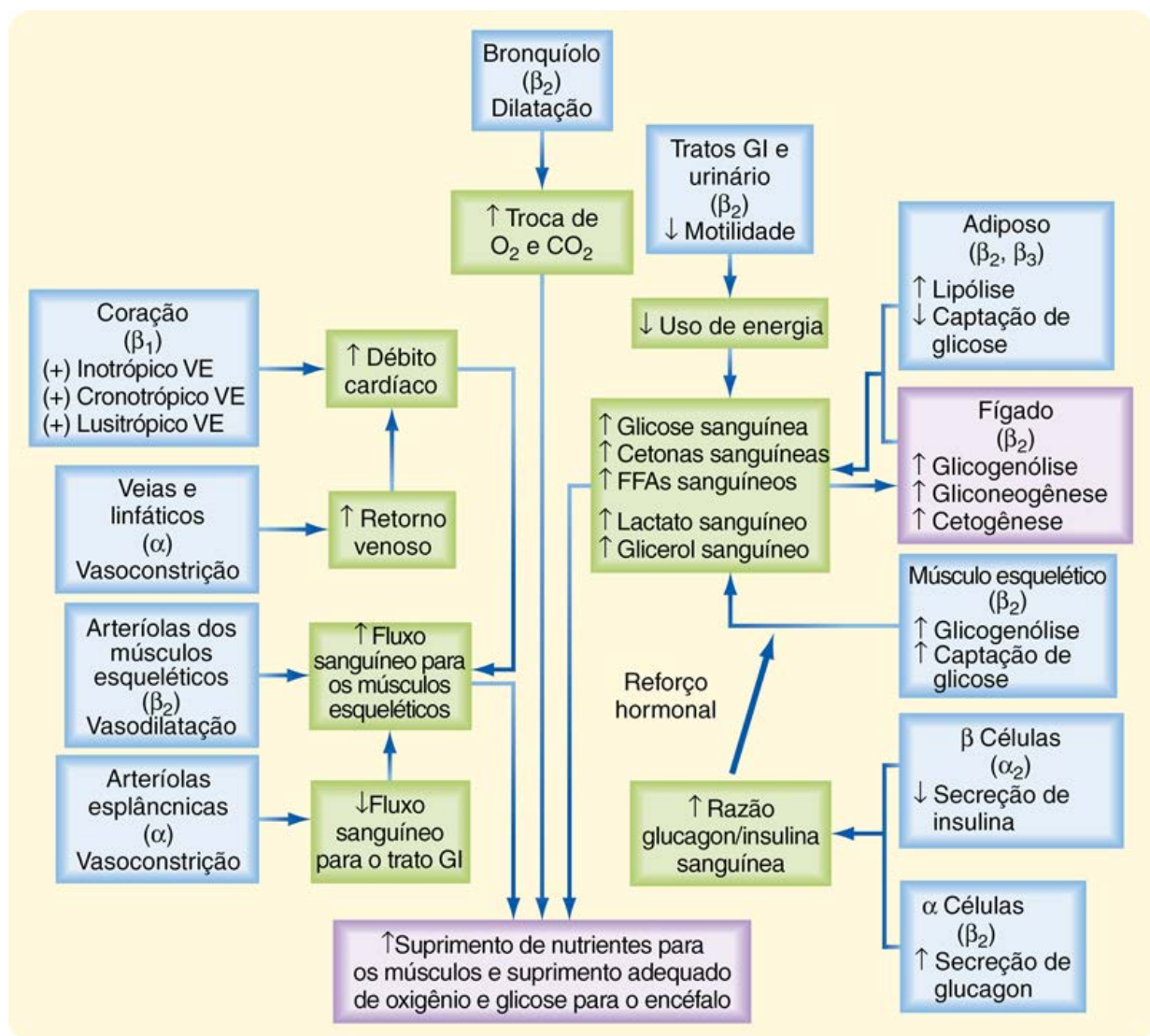


FIG. 43.6 Algumas ações individuais das catecolaminas que contribuem para a resposta simpatoadrenal integrada ao exercício. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

Metabolismo das Catecolaminas

Duas enzimas primárias estão envolvidas na degradação de catecolaminas: a monoamina oxidase (MAO) e a catecol-O--metiltransferase (COMT). O neurotransmissor norepinefrina é degradado pela MAO e COMT após captação pela terminação pré-sináptica. Esse mecanismo também está envolvido no catabolismo das catecolaminas adrenais circulantes. Contudo, o destino predominante das catecolaminas adrenais é a metilação por COMT em tecidos não neuronais, como o fígado e rins. O ácido vanililmandélico (VMA) e a metanefrina urinários às vezes são usados na clínica para avaliar o nível de produção de catecolaminas em um paciente. Grande parte de VMA e de metanefrina urinários é derivada de catecolaminas neuronais e não adrenais.



Na clínica

O feocromocitoma é um tumor de tecido cromafim que produz quantidades excessivas de catecolaminas. Em geral, esses são tumores da medula da suprarrenal, mas podem ocorrer em outras células cromafins do sistema nervoso autônomo. Embora os feocromocitomas não sejam tumores comuns, constituem a causa mais comum de hiperfuncionamento da medula da suprarrenal. A catecolamina elevada com maior frequência no feocromocitoma é a norepinefrina. Por motivos desconhecidos, os sintomas da secreção excessiva de catecolaminas geralmente são esporádicos e não contínuos. Os sintomas incluem hipertensão, cefaleias (decorrentes de hipertensão), sudorese, ansiedade, palpitações e dor torácica. Além disso, pacientes com esse distúrbio podem exibir hipotensão ortostática (apesar da tendência para hipertensão). Isso ocorre porque a hipersecreção de catecolaminas pode diminuir a resposta pós-sináptica à norepinefrina, como resultado da regulação negativa dos receptores (Cap. 3). Como consequência, a resposta do barorreceptor aos desvios sanguíneos que ocorrem ao ficar em pé é atenuada.

Córtex da Suprarrenal

Zona Fasciculada

A zona fasciculada produz o hormônio glicocorticoide cortisol. Essa zona consiste em um tecido ativamente esteroidogênico composto por cordões retos de células grandes. Essas células apresentam um citoplasma “esponjoso” porque são cheias de gotículas lipídicas que representam ésteres de colesterol (CEs) armazenados. Essas células fabricam algum colesterol novo, porém importam uma quantidade significativa de colesterol do sangue na forma de lipoproteína de baixa densidade (LDL). As partículas de LDL ligam-se a seu receptor (LDLR) e sofrem endocitose. No interior dos endolisossomos, o colesterol livre (FC) é liberado dos CEs por uma lipase lisossomal e o FC é transportado para fora do endolisossomo pelas proteínas de Niemann-Pick C (NPC). O colesterol livre é armazenado em gotículas lipídicas no citoplasma após a esterificação pela acil-CoA-colesterol aciltransferase (ACAT) (Fig. 43.7). O colesterol armazenado é continuamente transformado outra vez em colesterol livre pela lipase hormônio-sensível (HSL), um processo que aumenta em resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; ver “Regulação da produção de cortisol”).

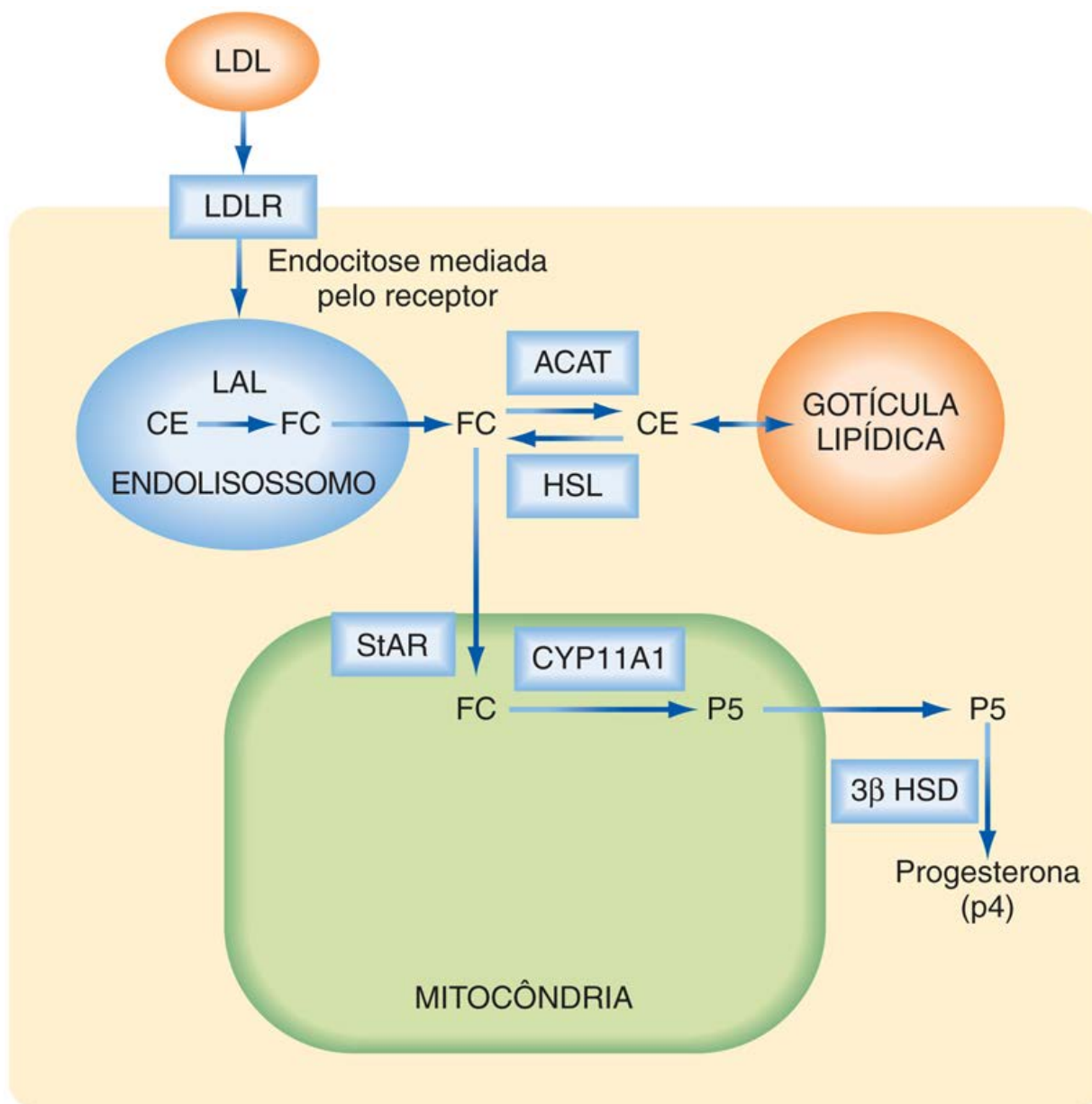


FIG. 43.7 Eventos envolvidos nas duas primeiras reações da via esteroidogênica: conversão de colesterol em pregnenolona; conversão de pregnenolona (P5) em progesterona (P4) nas células da zona fasciculada. ACAT, acil CoA:colesterol aciltransferase; 3β-HSD, 3β hidroxiesteroide desidrogenase; CE, ésteres de colesterol; CYP11A1, também chamada de enzima de clivagem da cadeia lateral P450; FC, colesterol livre; HSL, lipase sensível a hormônio; LAL, hidrolase ácida lisossomal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LDLR, receptor de lipoproteína de baixa densidade; P5, pregnenolona; StAR, proteína reguladora aguda esteroidogênica. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

Toda a síntese de hormônios esteroides começa nas mitocôndrias, onde a primeira enzima, CYP11A1, é fixada à membrana mitocondrial interna. Embora várias proteínas pareçam estar envolvidas na transferência do FC para a matriz mitocondrial interna, uma proteína chamada proteína reguladora aguda esteroidogênica (proteína StAR) é indispensável

neste processo (Fig. 43.7). A proteína StAR tem vida curta e é rapidamente ativada após a tradução (fosforilação) e transcrição por hormônios tróficos hipofisários. Em pacientes com mutações inativadoras da proteína StAR, células da zona fasciculada ficam excessivamente carregada de lipídeos (“lipoides”), porque o colesterol não pode ser acessado por CYP11A1 no interior das mitocôndrias e ser utilizado para a síntese de cortisol. Além disso, esses indivíduos não conseguem sintetizar os hormônios esteroides gonadais. A placenta não expressa StAR, por isso esses indivíduos apresentam produção intrauterina de esteroides placentários normal.

Na zona fasciculada, o colesterol é convertido sequencialmente em pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol e cortisol (Fig. 43.8 e 43.9). Uma via paralela na zona fasciculada envolve uma via que evita a 17-hidroxilação, na qual progesterona é convertida em 11-desoxicorticosterona (DOC) e então corticosterona (Fig. 43.9 C). Essa via é menos importante em humanos, mas na ausência de CYP11B1 ativa (atividade de 11-hidroxilase), a produção de DOC é significativa. Uma vez que DOC age como um mineralocorticoide fraco (Tab. 43.3), níveis elevados de DOC causam hipertensão.

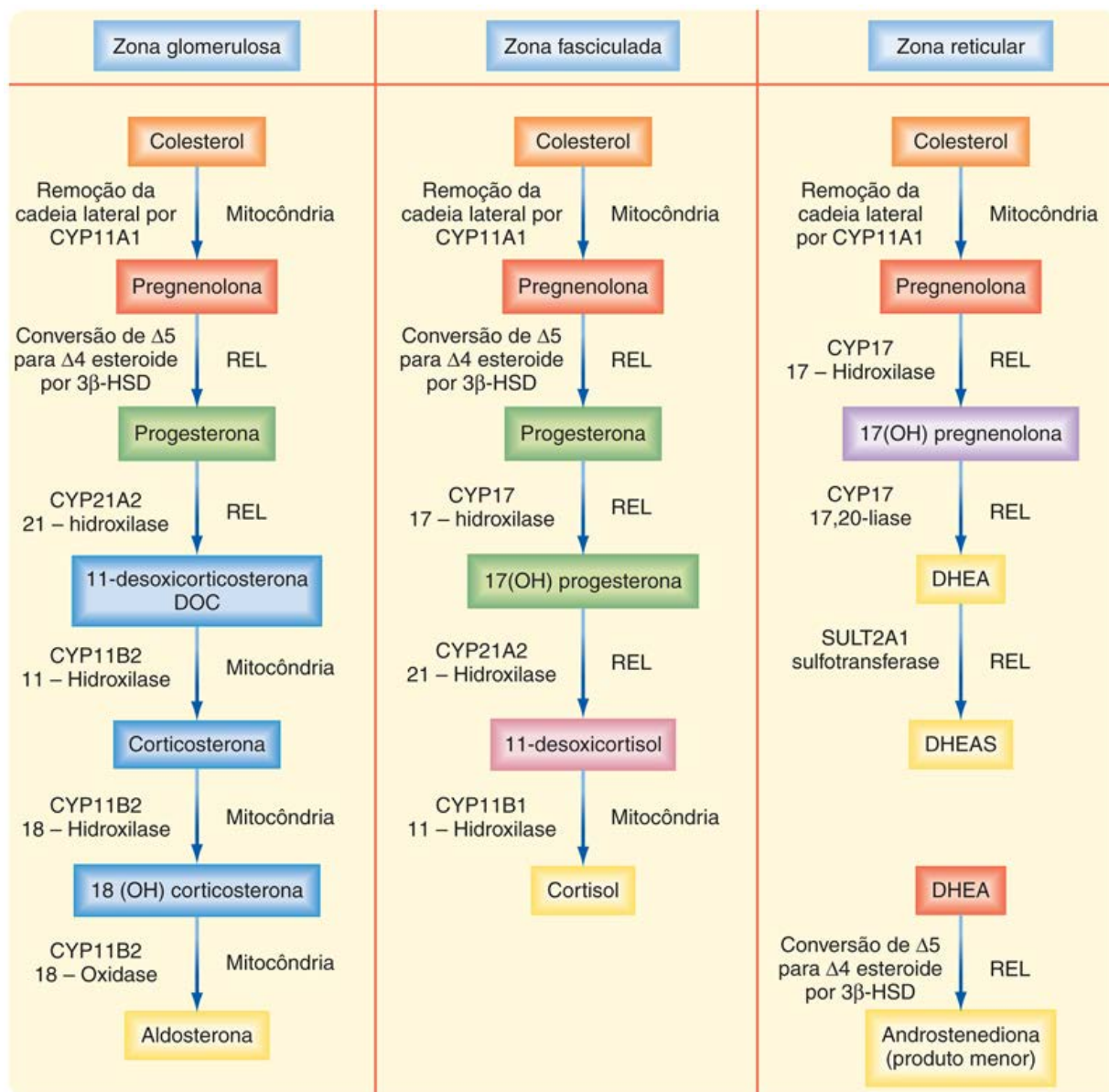
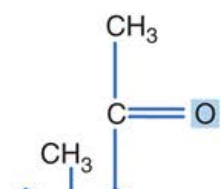
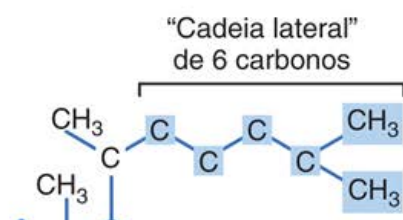
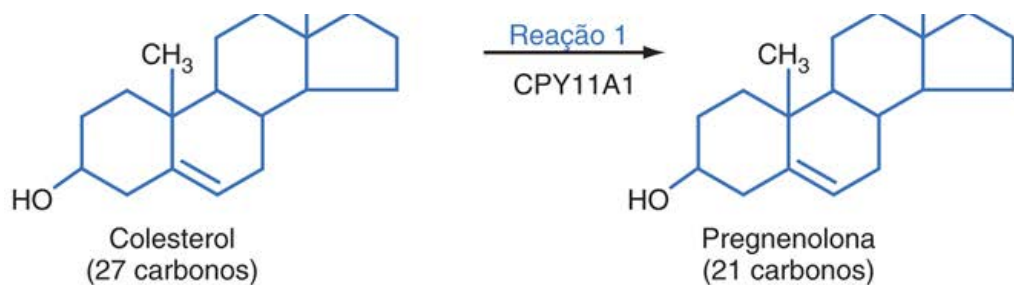
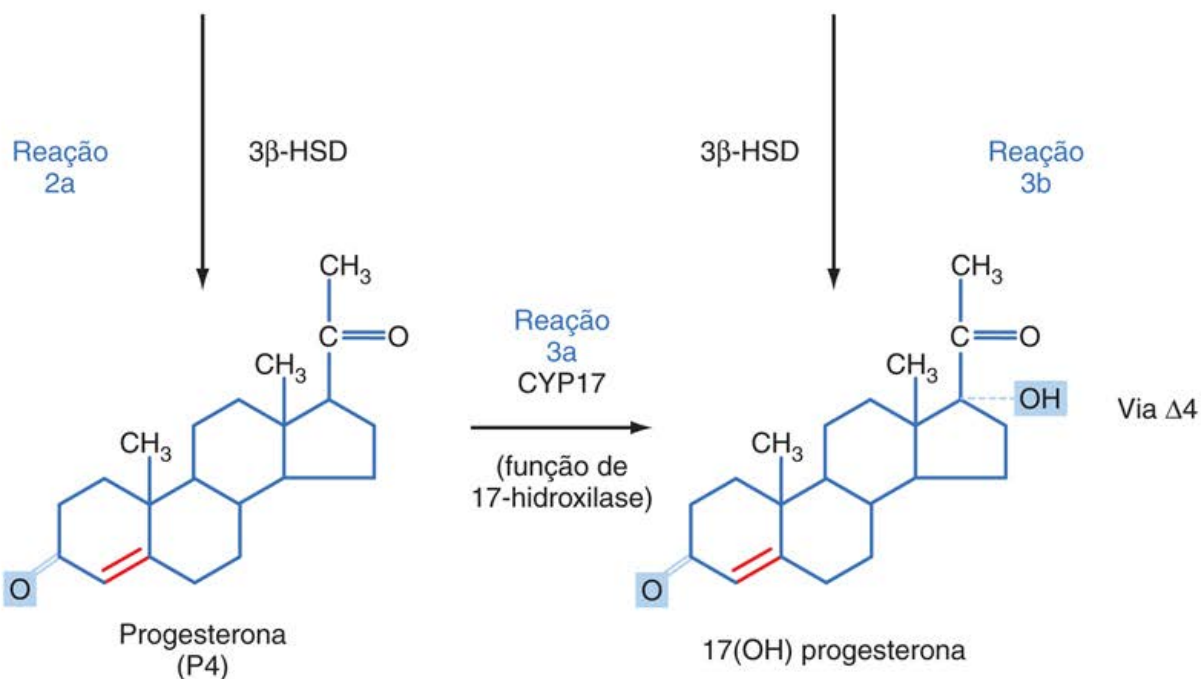
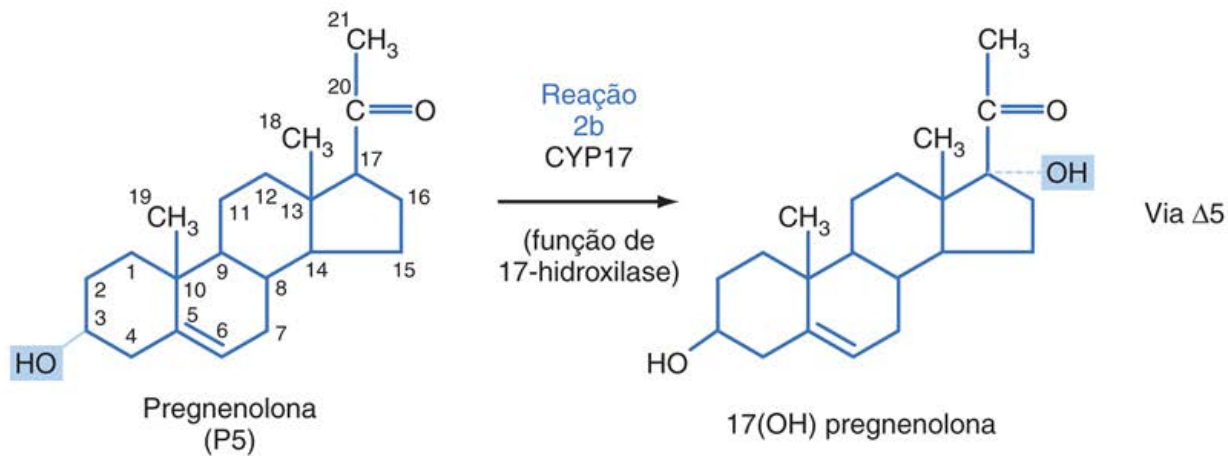


FIG. 43.8 Resumo das vias esteroidogênicas em cada uma das três zonas do córtex da suprarrenal. As reações enzimáticas são codificadas por cores entre as zonas. REL, retículo endoplasmático liso. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

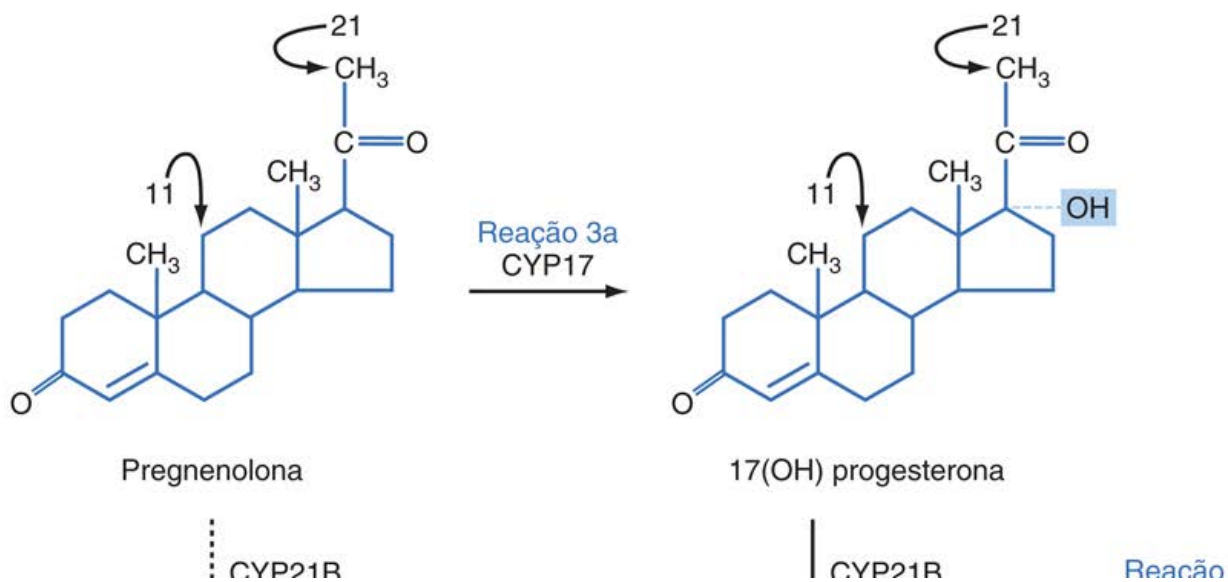


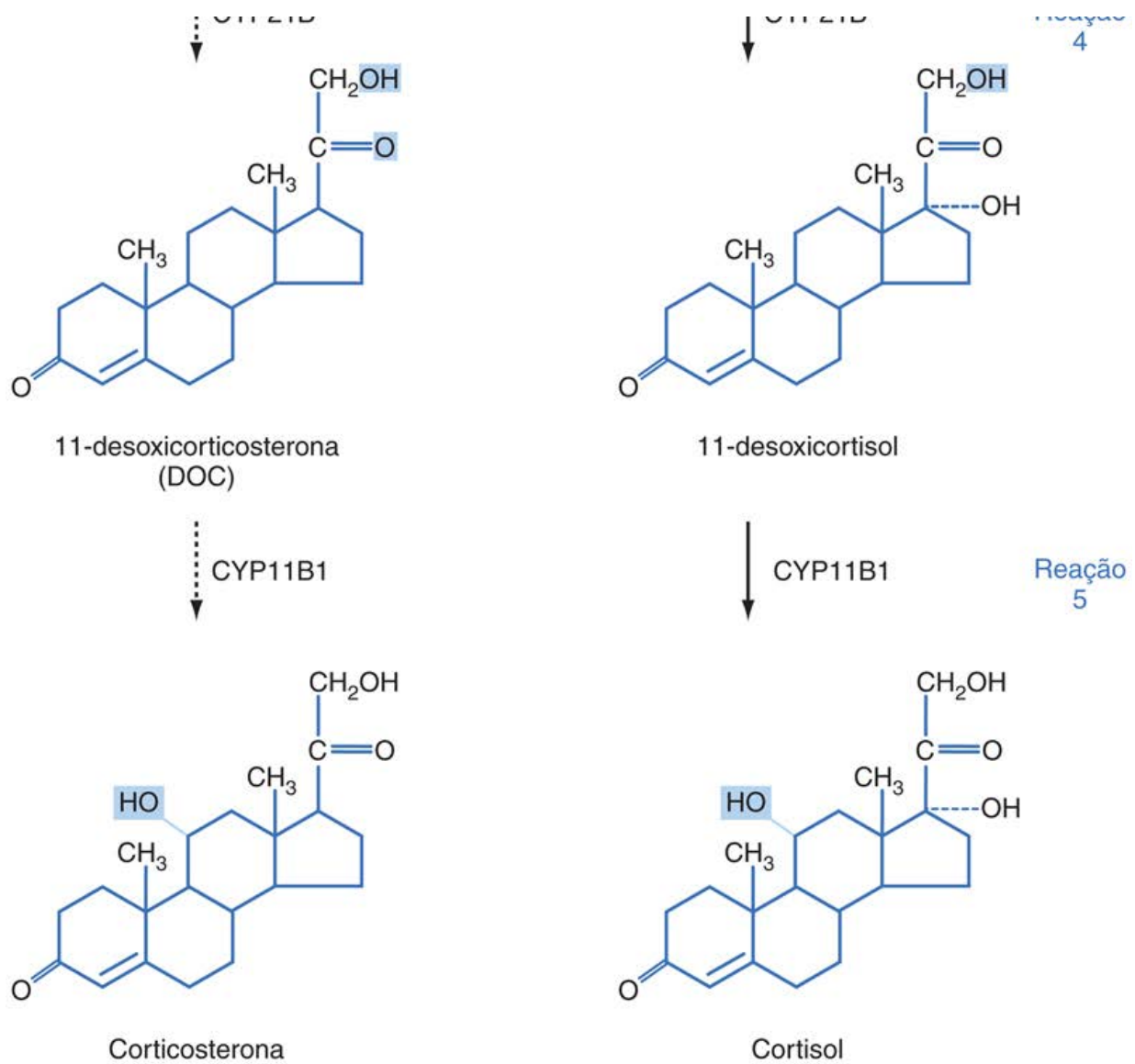


A



B





C

FIG. 43.9 A, Reação 1, catalisada por CYP11A1, na fabricação de cortisol. B, Reações 2a/b e reações 3a/b, envolvendo CYP17 (função de 17-hidroxilase) e 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD), na fabricação de cortisol. Essa figura mostra a via $\Delta 5$ versus $\Delta 4$. C, Reações 4 e 5, envolvendo CYP21B e CYP11B1, onde as duas últimas etapas da síntese de cortisol são realizadas. Também é mostrada a via menos importante que promove a síntese de corticosterona na zona fasciculada. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

Tabela 43.3

Potência Relativa como Glicocorticoide e Mineralocorticoide dos Corticosteroides Naturais e Alguns Análogos Sintéticos em Uso Clínico

	Glicocorticoide	Mineralocorticoide
Corticosterona	0,5	1,5
Prednisona (ligação dupla 1,2)	4	< 0,1
6 α -metilprednisona (Medrol®)	5	< 0,1
9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona (triancinolona)	5	< 0,1
9 α -fluoro-16 α -metilprednisolona (dexametasona)	30	< 0,1
Aldosterona	0,25	500
Desoxicorticosterona	0,01	30
9 α -fluorocortisol	10	500

^a Todos os valores são relativos às potências do cortisol como glicocorticoide e mineralocorticoide, que foram definidas arbitrariamente como 1,0. O cortisol na verdade tem apenas 1/500 de potência do mineralocorticoide natural aldosterona.

Transporte e Metabolismo do Cortisol

O cortisol é transportado no sangue predominantemente na forma ligada à globulina ligação de corticosteroides [CBG] (também chamada de transcortina), que se liga a aproximadamente 90% do cortisol, e a albumina, que se liga a 5% a 7% do cortisol. O fígado é o local predominante da inativação de esteroides. Ele inativa o cortisol e conjuga os esteroides ativos e inativos com glicuronídeo ou sulfato para que possam ser excretados com maior rapidez pelos rins. A meia-vida circulante do cortisol é de aproximadamente 70 minutos.

O cortisol é inativado de modo reversível pela conversão em cortisona. Essa ação é catalisada pela enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2). A inativação do cortisol por 11 β -HSD2 ocorre em células que também expressam o receptor de mineralocorticoide (MR) e constituem as células alvo da aldosterona (ver a seguir). A conversão de cortisol em cortisona impede a ligação do cortisol a MR e a presença de ações mineralocorticoides inapropriadas nestas células. A inativação de cortisol por 11 β -HSD2 é reversível porque outra enzima, a 11 β -HSD1, converte cortisona de volta em cortisol. Essa conversão ocorre nos tecidos que expressam o receptor de glicocorticoide (GR), incluindo fígado, tecido adiposo e SNC, assim como a pele.



Ao nível celular

As enzimas esteroidogênicas estão situadas em duas superfamílias. A maioria pertence à família do gene de monooxidasas do citocromo P-450 e, portanto, são referidas como CYPs. Essas enzimas estão localizadas na matriz mitocondrial interna, onde utilizam oxigênio molecular e um doador de elétrons de flavoproteína, ou no retículo endoplasmático liso, onde usam uma flavoproteína diferente para transferência de elétrons. Enzimas CYP diferentes agem como hidroxilases, liases (desmolases), oxidases ou aromatases. Duas dessas enzimas têm múltiplas funções. CYP17 atua tanto como 17-hidroxilase quanto como 17,20-liase (desmolase). CYP11B2, também chamada aldosterona sintase, tem três funções: 11-hidroxilase, 18-hidroxilase e 18-oxidase.

As outras enzimas envolvidas na esteroidogênese pertencem a três famílias de hidroxiesteroide desidrogenases (HSD). As 3 β -HSDs têm duas isoformas que convertem o grupo hidroxila no carbono 3 do anel de colesterol em uma cetona e desviam a dupla ligação da posição 5-6 (Δ^5) para a posição 4-5 (Δ^4). Todos os hormônios esteroides ativos devem ser convertidos em estruturas Δ^4 por 3 β -HSD. As 17 β -HSDs têm pelo menos cinco membros e podem agir como oxidases ou redutases. As 17 β -HSDs agem principalmente nos esteroides sexuais e podem ser ativadoras ou desativadoras. Por fim, as 11 β -HSDs têm duas isoformas que catalisam o intercâmbio entre o cortisol (ativo) e cortisona (inativo).

Mecanismo de Ação do Cortisol

O cortisol age basicamente pelo receptor de glicocorticoide, que regula a transcrição gênica (Cap. 3). Na ausência do hormônio, GR está situado no citoplasma em um complexo estável com várias chaperonas moleculares, incluindo proteínas de choque térmico e ciclofilinas. A ligação cortisol-GR promove a dissociação das proteínas chaperonas, seguida por:

1. Translocação rápida do complexo cortisol-GR no núcleo.

2. Dimerização e ligação aos elementos de resposta de glicocorticoides (GREs, tanto GREs “positivos” quanto GREs “negativos”) próximos aos promotores basais dos genes reguladores de cortisol.
3. Recrutamento de proteínas coativadoras e recrutamento de fatores de transcrição, provocando aumento ou diminuição da transcrição dos genes alvo.

Em alguns casos, GR interage com outros fatores de transcrição, como o fator de transcrição do fator nuclear pró-inflamatório (NF)- κ B, e interfere na sua capacidade de ativar a expressão gênica.

Ações Fisiológicas do Cortisol

O cortisol tem uma ampla faixa de ações e muitas vezes é caracterizado como um “hormônio de estresse”. Em geral, o cortisol mantém os níveis sanguíneos de glicose, a função do SNC e a função cardiovascular durante o jejum e aumenta a glicose sanguínea durante estresse às custas da proteína muscular. O cortisol protege o organismo contra os efeitos nocivos de respostas inflamatórias e imunológicas desenfreadas. O cortisol também poupa energia para lidar com o estresse ao inibir a função reprodutora. Como explicado mais adiante, o cortisol tem vários outros efeitos sobre ossos, pele, tecido conjuntivo, trato GI e no feto em desenvolvimento, que são independentes de suas funções relacionadas ao estresse.

Ações Metabólicas

Como o termo glicocorticoide implica, o cortisol é um hormônio esteroide do córtex da suprarrenal que regula a glicose sanguínea. Ele aumenta a glicose sanguínea ao estimular a gliconeogênese (Fig. 43.10). O cortisol aumenta a expressão gênica da principal enzima gliconeogênica hepática, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). O cortisol também diminui a captação de glicose mediada por GLUT4 no músculo esquelético e no tecido adiposo. Durante o período interdigestivo (baixa razão insulina-glucagon), o cortisol promove um efeito poupador de glicose pela potencialização dos efeitos de catecolaminas sobre a lipólise, consequentemente disponibilizando FFAs como fontes de energia. O cortisol inibe a síntese proteica e aumenta a proteólise, especialmente no músculo esquelético, fornecendo assim uma rica fonte de carbono para a gliconeogênese hepática.

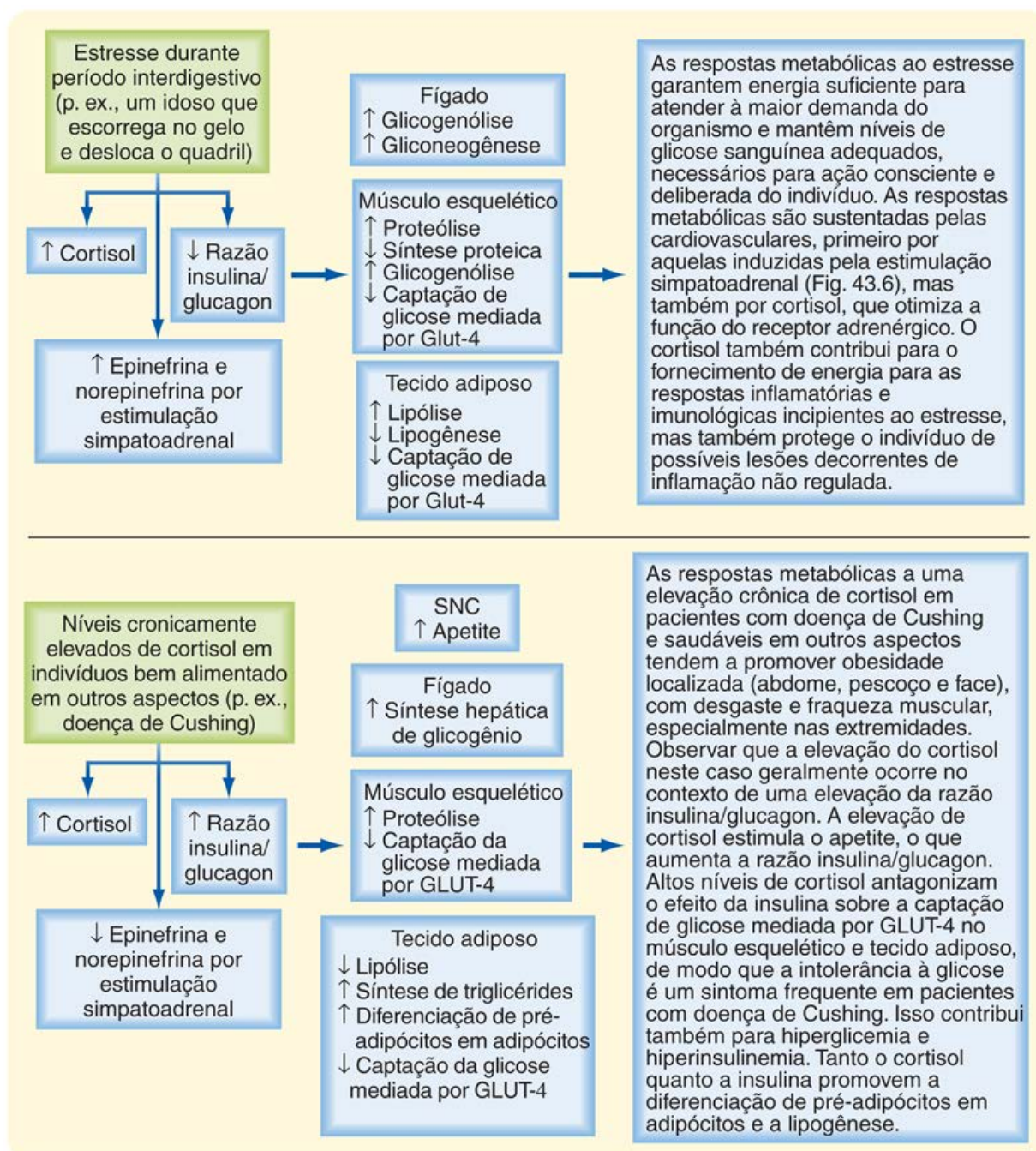


FIG. 43.10 Ações metabólicas do cortisol (integradas com catecolaminas e glucagon) em resposta ao estresse (painel superior) e contraste com as ações observadas na elevação crônica de cortisol (integradas com insulina) em indivíduos saudáveis em outros aspectos (painel inferior). (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

A **Figura 43.10** também marca o contraste do papel normal do cortisol em resposta ao estresse e os efeitos de uma elevação crônica do cortisol resultante de condições patológicas. Como discutido adiante, existem diferenças importantes nos efeitos metabólicos gerais do cortisol entre estes dois estados, particularmente em relação ao metabolismo lipídico. Durante o estresse, o cortisol age em sinergia com catecolaminas e glucagon para promover uma resposta metabólica lipolítica, gliconeogênica, cetogênica e glicogenolítica, ao mesmo tempo em que mantém a sinergia com catecolaminas para promover uma resposta cardiovascular apropriada. Durante uma elevação crônica de cortisol, secundária a uma superprodução patológica, o cortisol age em sinergia com a insulina no contexto de níveis elevados de glicose (devido ao aumento de apetite) e hiperinsulinemia (devido a uma elevação de glicose e intolerância à glicose) para promover lipogênese e adiposidade no tronco (abdominal/visceral).

Ações Cardiovasculares

O cortisol reforça seus efeitos sobre a glicose sanguínea por meio de efeitos positivos sobre o sistema cardiovascular. O cortisol tem ações permissivas sobre catecolaminas ao aumentar a expressão do receptor adrenérgico e consequentemente contribuir para aumentar o débito cardíaco e a pressão arterial. O cortisol estimula a síntese de eritropoietina e por isso aumenta a produção de eritrócitos. A anemia ocorre quando o cortisol é deficiente e policitemia ocorre quando os níveis de cortisol são excessivos.

Ações Anti-Inflamatórias e Imunossupressoras

Inflamação e respostas imunológicas muitas vezes fazem parte da resposta ao estresse. Contudo, a inflamação e as respostas imunológicas carregam um potencial de dano importante e podem causar a morte se não forem mantidas em um equilíbrio homeostático. Como um hormônio de estresse, o cortisol tem um papel importante para manter a homeostasia imunológica. O cortisol, juntamente com a epinefrina e a norepinefrina, reprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias.

A resposta inflamatória à lesão consiste em dilação local dos capilares e aumento da permeabilidade capilar, com edema local resultante e acúmulo de leucócitos. Estas etapas são mediadas por prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. O cortisol inibe a fosfolipase A₂, uma enzima essencial na síntese de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. O cortisol também estabiliza as membranas lisossomais, consequentemente diminuindo a liberação das enzimas proteolíticas que aumentam o edema local. Em resposta à lesão, os leucócitos normalmente deixam o sistema vascular e migram para o local de lesão. Esse processo complexo geralmente é inibido pelo cortisol, assim como a atividade fagocitária dos neutrófilos, embora a liberação dos neutrófilos pela medula óssea seja estimulada. Análogos de glicocorticoides frequentemente são usados farmacologicamente devido a suas propriedades anti-inflamatórias.

O cortisol inibe a resposta imune e por esse motivo análogos de glicocorticoides são usados como imunossupressores em transplantes de órgãos. Altos níveis de cortisol diminuem o número de linfócitos T circulantes (particularmente linfócitos T auxiliares) e reduzem sua capacidade de migração para o local de estímulo antigênico. Glicocorticoides promovem a atrofia do timo e outros tecidos linfoides. Embora os corticosteroides inibam a imunidade celular, a produção de anticorpos pelos linfócitos B não é comprometida.

Efeitos do Cortisol Sobre Sistemas Reprodutores

A reprodução requer um custo anabólico considerável do organismo. Em seres humanos, o comportamento e a função reprodutiva são atenuados em resposta ao estresse. O cortisol diminui a função do eixo reprodutivo nos níveis hipotalâmico, hipofisário e gonadal.

Efeitos do Cortisol Sobre o Osso

Os glicocorticoides aumentam a reabsorção óssea. Eles têm múltiplas ações que alteram o metabolismo ósseo. Os glicocorticoides diminuem a absorção intestinal de Ca⁺⁺ e a reabsorção renal de Ca⁺⁺. Os dois mecanismos servem para reduzir [Ca⁺⁺] sérico. Quando [Ca⁺⁺] sérico diminui, a secreção do paratormônio (PTH) aumenta e PTH mobiliza Ca⁺⁺ do osso ao estimular a reabsorção óssea. Além dessa ação, os glicocorticoides inibem diretamente as funções de formação óssea dos osteoblastos (Cap. 40). Embora os glicocorticoides sejam úteis no tratamento da inflamação associada à artrite, seu uso excessivo produzirá perda óssea (osteoporose).

Ações do Cortisol Sobre o Tecido Conjuntivo

O cortisol inibe a proliferação de fibroblastos e a formação de colágeno. Na presença de quantidades excessivas de cortisol, a pele fica delgada e é lesada com mais facilidade. O suporte de tecido conjuntivo para os capilares é comprometido e as lesões capilares, ou contusões, aumentam.

Ações do Cortisol Sobre os Rins

O cortisol inibe a secreção e a ação do hormônio antidiurético (ADH) e, portanto, é um antagonista do ADH. Na ausência de cortisol, a ação do ADH é potencializada, o que faz que seja difícil aumentar a eliminação de água livre em resposta à carga de água e aumenta a probabilidade de intoxicação hídrica. Embora o cortisol ligue-se ao receptor mineralocorticoide com alta afinidade, essa ação normalmente é bloqueada pela inativação de cortisol em cortisona pela enzima 11β-HSD2. Contudo, a atividade mineralocorticoide (ou seja, retenção renal de Na⁺ e excreção de H₂O, K⁺ e H⁺) do cortisol depende da quantidade relativa de cortisol (ou glicocorticoides sintéticos) e da atividade de 11β-HSD2. Alguns agentes (p. ex., compostos no alcaçuz) inibem 11β-HSD2 e como consequência aumentam a atividade mineralocorticoide do cortisol. O cortisol aumenta a taxa de filtração glomerular tanto por meio de um aumento do débito cardíaco quanto pela ação direta nos rins.

Ações do Cortisol Sobre os Músculos

Quando os níveis de cortisol são excessivos, fraqueza e dor muscular são sintomas comuns. A fraqueza tem múltiplas origens. Em parte, ela é o resultado da proteólise excessiva produzida pelo cortisol. Altos níveis de cortisol podem resultar em hipocalcemia (por ações mineralocorticoides), que pode produzir fraqueza muscular porque hiperpolariza e estabiliza a membrana das células musculares e consequentemente dificulta a estimulação.

Ações do Cortisol Sobre o Trato Gastrointestinal

O cortisol exerce um efeito trófico sobre a mucosa GI. Na ausência de cortisol, a motilidade GI diminui, a mucosa GI sofre degeneração e a produção de ácidos e enzimas GI diminui. Uma vez que o cortisol estimula o apetite, o hipercortisolismo frequentemente está associado a um ganho de peso. A estimulação do ácido gástrico e secreção de pepsina mediadas por cortisol aumentam o risco de desenvolvimento de úlceras.

Efeitos Psicológicos do Cortisol

Distúrbios psiquiátricos estão associadas a níveis excessivos ou deficientes de corticosteroides. Um excesso de corticosteroides pode produzir inicialmente uma sensação de bem-estar, mas a exposição excessiva contínua eventualmente provoca labilidade emocional e depressão. Psicose franca pode ocorrer com excesso ou deficiência do hormônio. O cortisol aumenta a tendência de insônia e diminui o a fase REM do sono (Rapid Eye Movement) Pessoas com deficiência de corticosteroides tendem a ser deprimidas, apáticas e irritáveis.

Efeitos do Cortisol Durante o Desenvolvimento Fetal

O cortisol é necessário para o desenvolvimento normal do SNC, retina, pele, trato GI e pulmões. O efeito de cortisol mais estudado é no sistema pulmonar, onde o cortisol induz a diferenciação e a maturação de células alveolares do tipo II. No final da gestação, essas células produzem o surfactante, que reduz a tensão superficial nos pulmões e permite então o início da respiração ao nascimento.

Regulação da Produção de Cortisol

A produção de cortisol pela zona fasciculada é regulada por um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal padrão envolvendo o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), ACTH e cortisol (Cap. 41). O hipotálamo e a hipófise estimulam a produção de cortisol e o cortisol realiza retroalimentações negativas sobre o hipotálamo e a hipófise para manter seu ponto de ajuste. Formas de estresse neurogênico (p. ex., medo) e sistêmico (p. ex., hipoglicemia, hemorragia, citocinas) estimulam a liberação de CRH. O CRH também está sob uma intensa regulação rítmica diurna emergente do núcleo supraquiasmático, de modo que os níveis de cortisol atingem um pico no início do período pré-amanhecer e horas da manhã e então declinam continuamente ao longo do dia e à noite. O CRH estimula agudamente a liberação de ACTH e aumenta de modo crônico a expressão do gene de pró-opiomelanocortina (POMC) e hipertrofia e proliferação de corticotrofos. Alguns neurônios parvocelulares coexpressam CRH e ADH, o que potencializa as ações de CRH.

ACTH liga-se ao receptor de melanocortina 2 (MC2R) localizado nas células da zona fasciculada (Fig. 43.11). Os efeitos de ACTH podem ser subdivididos em três fases:

1. Os efeitos agudos do ACTH ocorrem dentro de minutos. O colesterol é mobilizado rapidamente a partir de gotículas lipídicas pela ativação pós-translacional da enzima colesterol éster hidrolase e é transportado para a membrana mitocondrial externa. O ACTH aumenta rapidamente a expressão do gene da proteína StAR e ativa a proteína StAR por meio de uma fosforilação dependente de proteína quinase A (PKA). Em conjunto, essas ações agudas de ACTH aumentam os níveis de pregnenolona.
2. Os efeitos crônicos do ACTH ocorrem ao longo de um período de várias horas. Esses efeitos envolvem o aumento da transcrição dos genes que codificam as enzimas esteroideogênicas e suas coenzimas. O ACTH também aumenta a expressão do receptor de LDL e do receptor scavenger BI (SR-BI; o receptor de HDL).
3. As ações tróficas do ACTH sobre a zona fasciculada e a zona reticular ocorrem ao longo de um período de semanas e meses. Esse efeito é exemplificado pela atrofia da zona fasciculada em pacientes que recebem níveis terapêuticos (ou seja, suprafisiológicos) de análogos de glicocorticoides por no mínimo três semanas. Nessas condições, os corticosteroides exógenos reprimem completamente a produção de CRH e ACTH, resultando assim na atrofia da zona fasciculada e declínio da produção endógena de cortisol (Fig. 43.12). No fim da terapia, esses pacientes precisam ter sua dose de glicocorticoides exógenos reduzidas lentamente para permitir o restabelecimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da zona fasciculada com o objetivo de aumentar e produzir quantidades adequadas de cortisol.

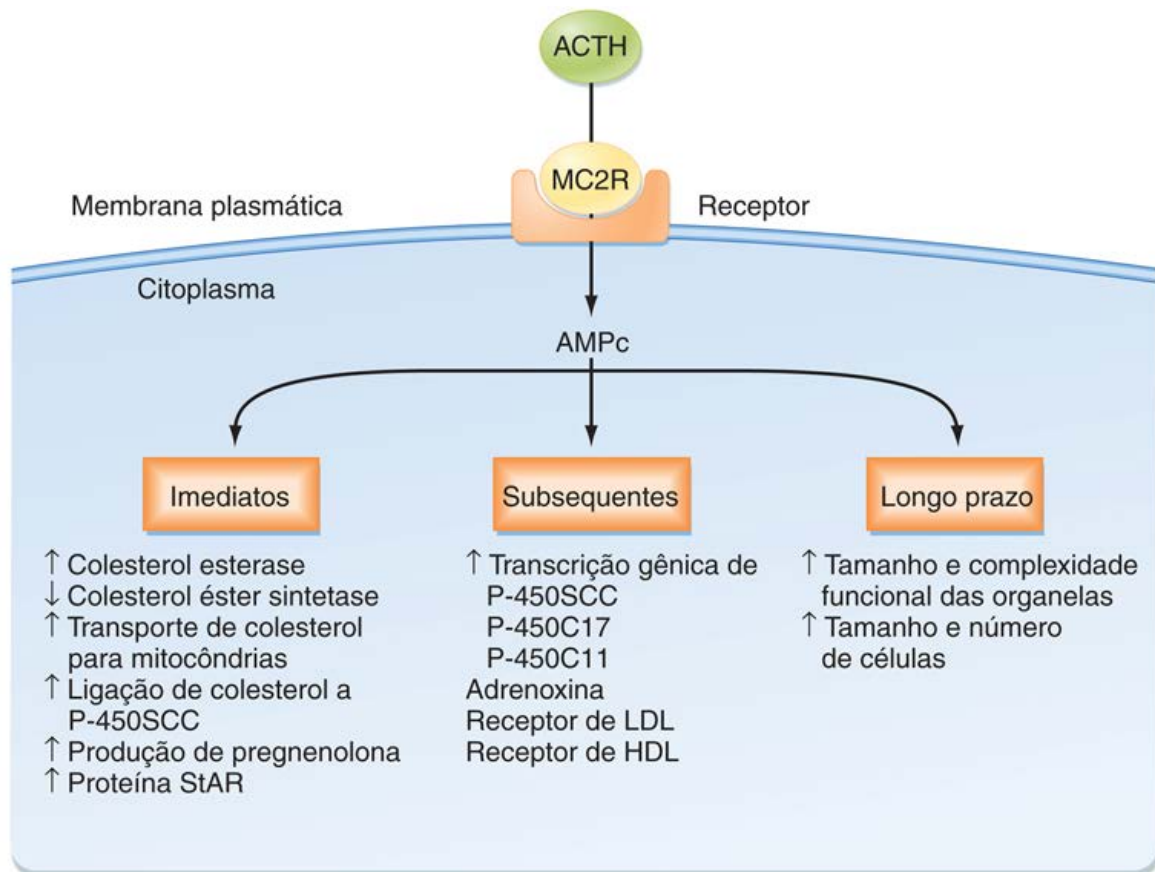


FIG. 43.11 Resumo das ações de ACTH sobre células alvo adrenocorticais. Observar que o principal segundo mensageiro, AMPc, ativa os mediadores proteicos imediatos e também induz a produção de mediadores proteicos tardios. HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

Eixo HPA quiescente em paciente submetido a tratamento com glicocorticoides de longa duração (> três semanas)

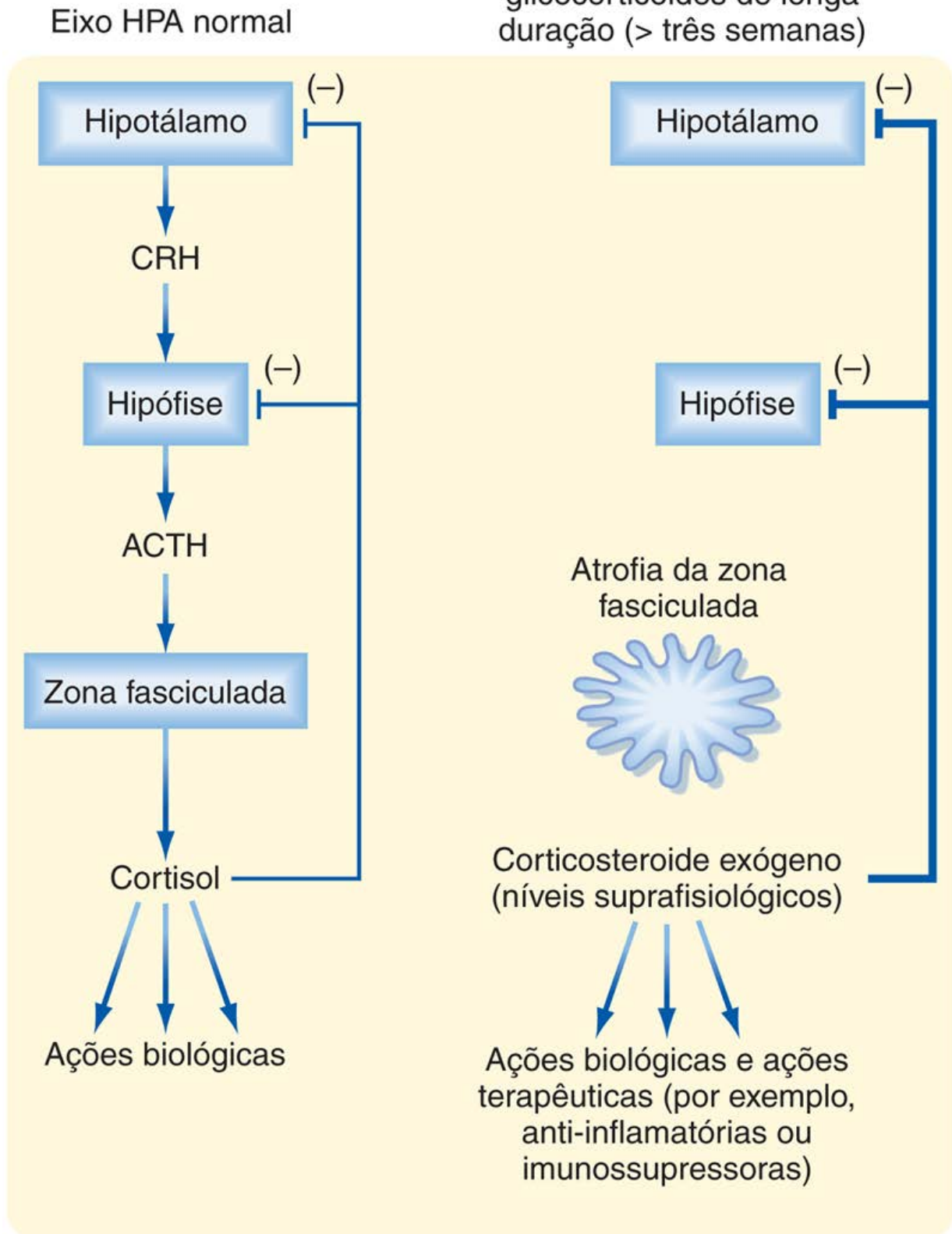


FIG. 43.12 Comparação de um eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) normal com um eixo HPA quiescente em um indivíduo que recebe terapia com glicocorticoide exógeno. A última provoca atrofia da zona fasciculada após três semanas, consequentemente exigindo descontinuação cuidadosa do regime para permitir a reformulação do tecido adrenal antes da interrupção total da administração exógena de corticosteroides. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

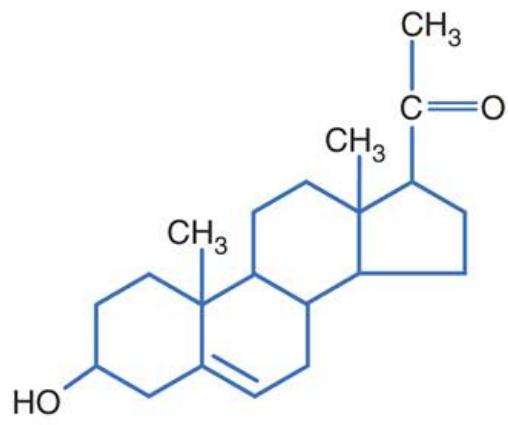
O cortisol inibe tanto a expressão do gene POMC nos corticotrofos quando a expressão do gene pró-CRH no hipotálamo. Contudo, o estresse intenso pode se sobrepor aos efeitos de retroalimentação negativa de cortisol no hipotálamo e redefinir o “ponto de ajuste” em um nível mais elevado.

Zona Reticular

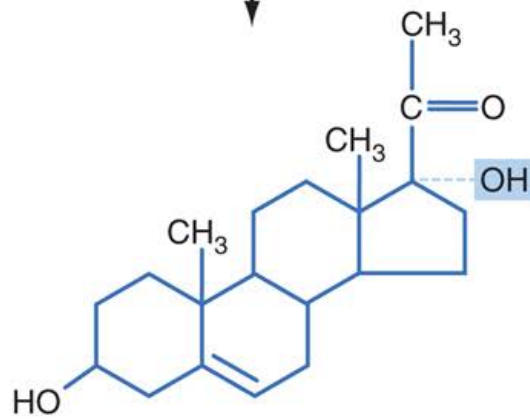
A zona mais interna, a zona reticular, começa a aparecer após o nascimento com aproximadamente cinco anos de idade. Os androgênios adrenais, especialmente DHEAS, o principal produto da zona reticular, tornam-se detectáveis na circulação com aproximadamente seis anos de idade. Esse início de produção de androgênios pela adrenal é chamado de adrenarca e contribui para o aparecimento dos pelos axilares e púbicos aproximadamente aos oito anos de idade. Os níveis de DHEAS continuam a aumentar, com um pico na metade da terceira década de vida, e então declinam progressivamente com a idade.

Síntese de Androgênios na Zona Reticular

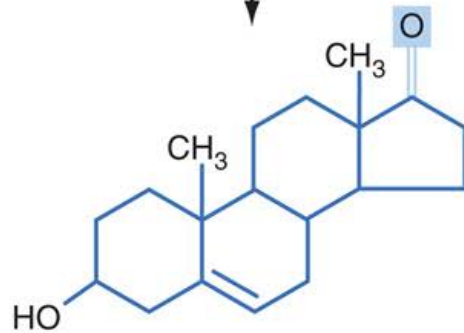
A zona reticular difere da zona fasciculada em vários aspectos importantes em relação à atividade enzimática esteroidogênica (Fig. 43.8). Em primeiro lugar, 3β -HSD é expressa em níveis muito baixos na zona reticular; portanto, a via $\Delta 5$ predomina na zona reticular. Segundo, a zona reticular expressa cofatores ou condições que ampliam a função de 17,20-liase de CYP17, consequentemente gerando a molécula precursora androgênica de 19 carbonos desidroepiandrosterona (DHEA) a partir da 17-hidroxipregnenolona. Além disso, a zona reticular expressa DHEA sulfotransferase (gene SULT2A1), que converte DHEA em DHEAS (Fig. 43.13). Uma quantidade limitada do androgênio $\Delta 4$ androstenediona também é produzida na zona reticular. Embora pequenas quantidades de androgênios potentes (por ex., testosterona) ou estrogênios de 18 carbonos normalmente sejam produzidas pelo córtex da adrenal humana, a maioria dos esteroides sexuais ativos é produzida basicamente a partir da conversão periférica de DHEAS e androstenediona.



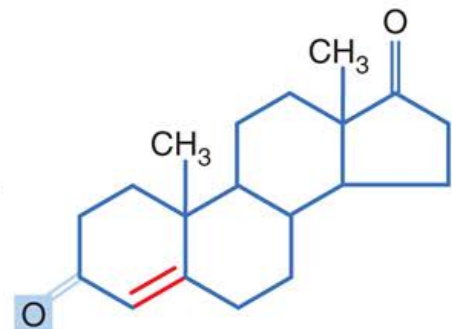
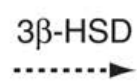
Pregnenolona



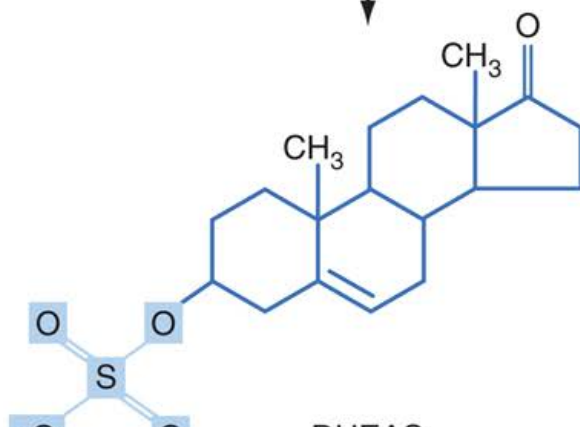
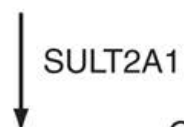
17(OH) pregnenolona



DHEA



Androstenediona



DHEAS

FIG. 43.13 Vias esteroidogênicas na zona reticular. A primeira reação comum da via, a conversão de colesterol em pregnenolona por CYP11A1, não é mostrada. A expressão de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) é relativamente baixa na zona reticular; portanto, androstenediona é um produto menor em comparação a DHEA e DHEAS. A zona reticular também produz uma pequena quantidade de testosterona e estrogênio (não mostrados). (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

Metabolismo e Destino de DHEAS e DHEA

DHEAS pode ser convertido novamente em DHEA pelas sulfatases periféricas e DHEA e androstenediona podem ser convertidos em androgênios ativos (testosterona, di-hidrotestosterona) periféricamente nos dois sexos. DHEA liga-se à albumina e outras globulinas no sangue com baixa afinidade, portanto é excretada de modo eficiente pelos rins. A meia-vida de DHEA corresponde a 15 a 30 minutos. Em contraste, DHEAS liga-se à albumina com afinidade muito alta e tem uma meia-vida de sete a 10 horas.

Ações Fisiológicas dos Androgênios Adrenais

Em homens, a contribuição de androgênios adrenais para androgênios ativos é desprezível. Contudo, em mulheres, a adrenal contribui com aproximadamente 50% dos androgênios ativos circulantes, que são necessários para o crescimento de pelos axilares e pubianos e para a libido.

Além de fornecer precursores androgênicos, não está claro que outro papel ou papéis, se houver, a zona reticular desempenha em adultos humanos. DHEAS é o hormônio circulante mais abundante em adultos jovens. Ele aumenta de modo estável até atingir um pico na metade da terceira década e diminui de modo estável a partir de então. Portanto, existe um interesse considerável no possível papel de DHEAS no processo de envelhecimento. Contudo, a função desse esteroide abundante em adultos jovens e o possível impacto de seu desaparecimento gradual no envelhecimento ainda são pouco compreendidos. Deve-se observar que o declínio de DHEA e DHEAS relacionado à idade levou ao uso popular desses esteroides como suplemento dietético, embora estudos recentes não indiquem efeitos benéficos.



Na clínica

Na presença de um excesso de androgênios adrenais (p. ex., tumor adrenal, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita), pode ocorrer masculinização das mulheres. Isso envolve a masculinização intrauterina da genitália externa (p. ex., aumento do clitóris) e excesso de pelos faciais e corporais (chamado hirsutismo) e acne em mulheres adultas. Um excesso de androgênios adrenais também parece ter um papel na alteração da ovulação ovariana (ou seja, síndrome do ovário policístico).



Na clínica

Um aspecto clínico crucial da regulação da zona reticular é que nem androgênios adrenais nem seus metabólitos mais potentes (p. ex., testosterona, di-hidrotestosterona, estradiol-17 β) efetuam uma retroalimentação negativa sobre ACTH ou CRH (Fig. 43.14). Isso significa que um defeito enzimático associado à síntese de cortisol (p. ex., deficiência de CYP21B) está associado a um aumento dramático tanto de ACTH (sem retroalimentação negativa a partir de cortisol) quando de androgênios adrenais (devido à elevação de ACTH). É essa característica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que origina a hiperplasia adrenal congênita (CAH).

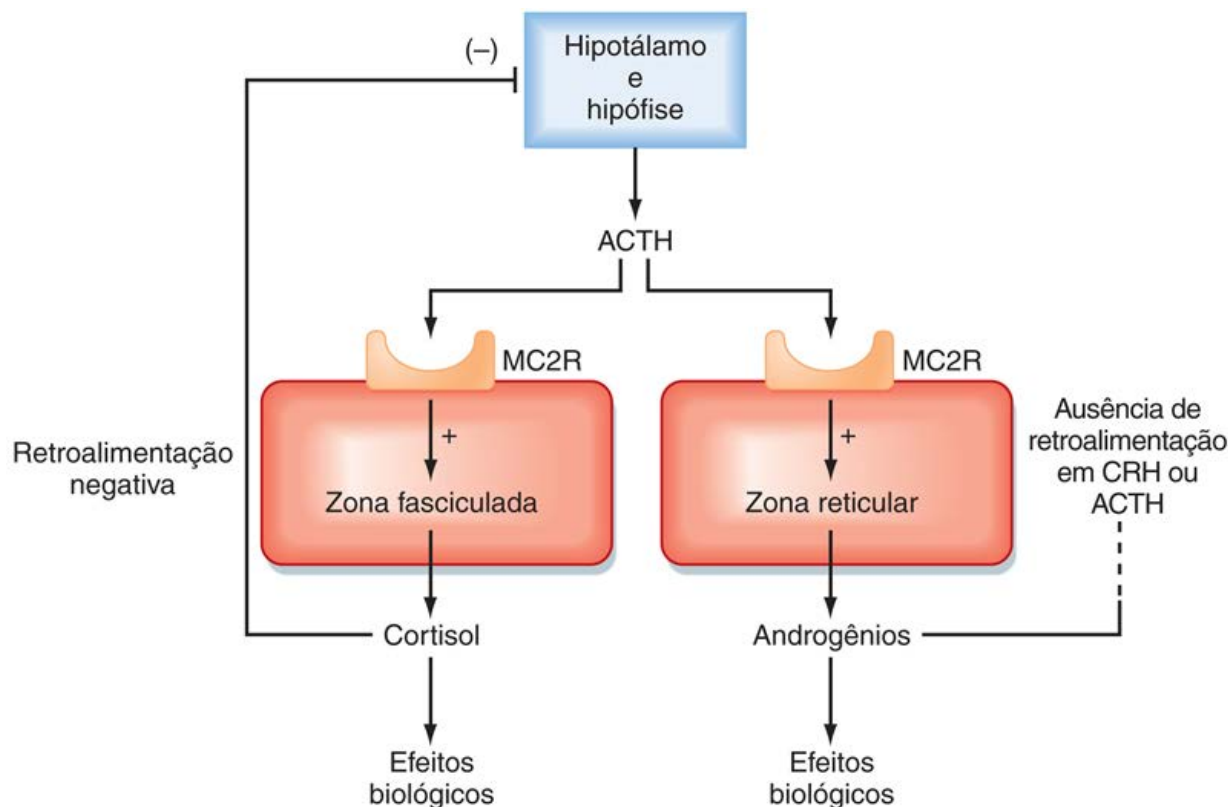


FIG. 43.14 A “brecha” do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. ACTH estimula a produção de cortisol e androgênios adrenais, mas apenas cortisol efetua a retroalimentação negativa em ACTH e CRH. Portanto, se a produção de cortisol for bloqueada (ou seja, deficiência de CYP11B1), os níveis de ACTH aumentam juntamente com os androgênios adrenais. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)

Regulação da Função da Zona Reticular

O ACTH é o principal regulador da zona reticular. Tanto DHEA quanto androstenediona exibem o mesmo ritmo diurno do cortisol (DHEAS não, devido a sua longa meia-vida circulante). Além disso, a zona reticular exibe as mesmas alterações atroficas que a zona fasciculada em condições tipificadas por uma quantidade pequena ou ausente de ACTH. Contudo, outros fatores devem regular a função dos androgênios adrenais. A adrenarca ocorre em situações de níveis constantes de ACTH e cortisol e a elevação e declínio de DHEAS não estão associados a um padrão semelhante de produção de ACTH ou cortisol. Contudo, os outros fatores, sejam extra-adrenais ou intra-adrenais, ainda são desconhecidos.

Zona Glomerulosa

A zona delgada mais externa da adrenal, a zona glomerulosa, produz o mineralocorticoide aldosterona, que regula a homeostasia hidrossalina (Cap. 35 e 36). A zona glomerulosa é minimamente influenciada por ACTH. Em vez disso, é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina, $[K^+]$ plasmático e peptídeo natriurético atrial (ANP).

Um aspecto importante da capacidade esteroidogênica da zona glomerulosa é que ela não expressa CYP17. Portanto, as células da zona glomerulosa nunca fabricam cortisol, nem fabricam androgênios adrenais em nenhuma forma. Pregnenolona é convertida em progesterona e DOC por 3β -HSD e CYP21, respectivamente (Fig. 43.15). Um aspecto completamente específico da zona glomerulosa entre as glândulas esteroidogênicas é sua expressão de CYP11B2, que é regulada por diferentes vias de sinalização. Além disso, a enzima codificada por CYP11B2, a aldosterona sintase, catalisa as últimas três reações de DOC para aldosterona no interior da zona glomerulosa. Essas reações são 11-hidroxilação de DOC para formar corticosterona, 18-hidroxilação para formar 18-hidroxycorticosterona e 18-oxidação para formar aldosterona (Fig. 43.8 e 43.15).

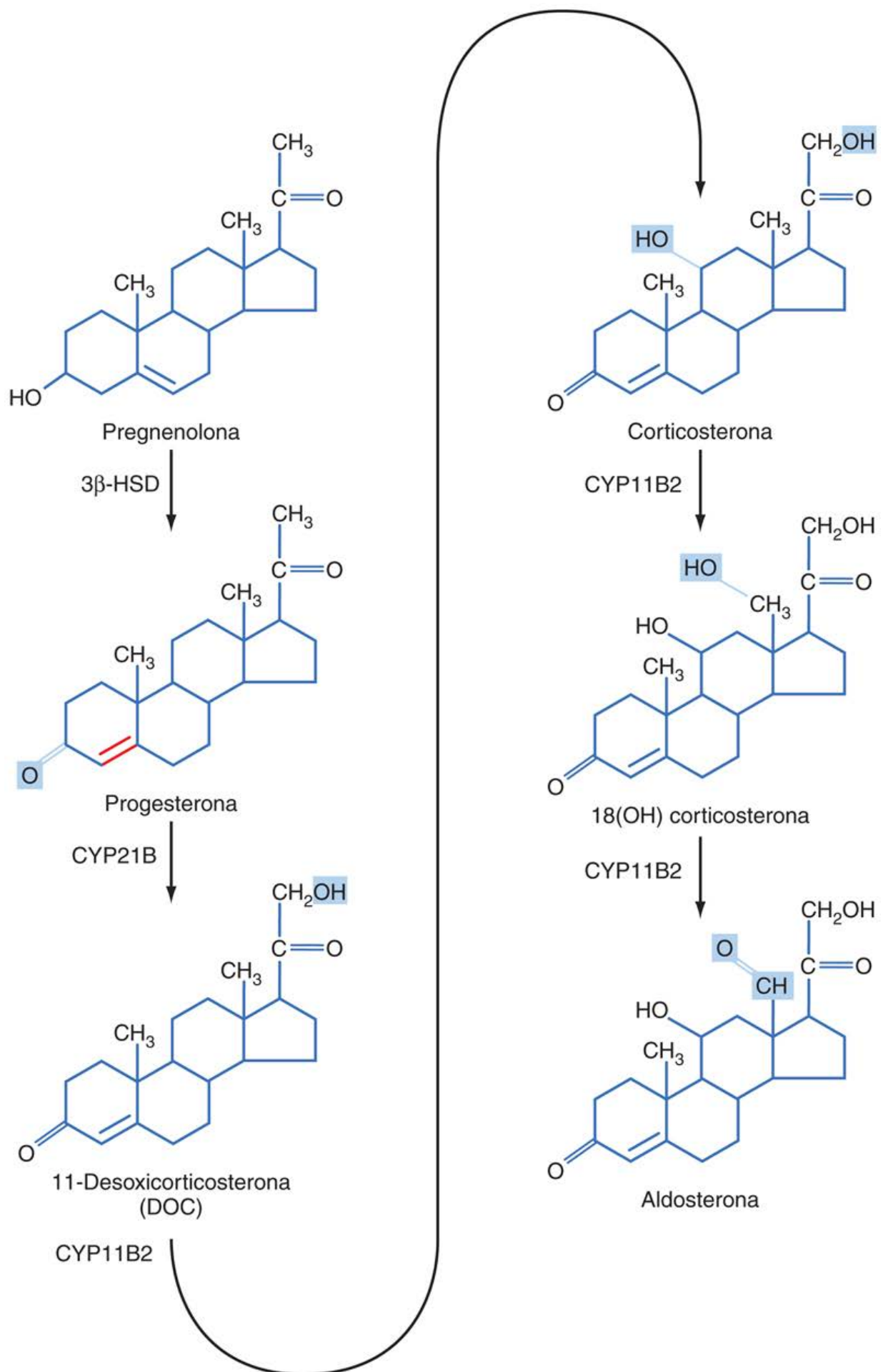


FIG. 43.15 Vias esteroidogênicas na zona glomerulosa. A primeira reação comum na via, a conversão de colesterol em pregnenolona por CYP11A1 não é mostrada. Observe que as últimas três reações são catalisadas por CYP11B2. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)



Ao nível celular

O CYP11B1 (expressa apenas na zona fasciculada) e o CYP11B2 (expressa apenas na zona glomerulosa) estão localizadas no cromossomo 8 em humanos, apresentam 95% de similaridade e estão separadas entre si por apenas cerca de 50 quilobases. Isso aumenta a possibilidade de cruzamento desigual durante a gametogênese, com a formação de genes híbridos. Em um caso, a região promotora e a extremidade 5' do gene CYP11B1 são fundidos na extremidade 3' do gene CYP11B2. Esse arranjo faz que a aldosterona sintase seja expressa nas zonas fasciculada e reticular sob controle de ACTH. Uma vez que aldosterona já não está sob controle de retroalimentação pelo sistema renina-angiotensina ([Cap. 35](#)), os níveis de aldosterona são elevados e ocorre hipertensão. Essa forma de aldosteronismo primário é chamada de aldosteronismo remediável por glicocorticoides e é herdada de modo autossômico dominante. Essa doença pode ser confirmada pela técnica de reação em cadeia da polimerase e pela mensuração de 18-hidroxycortisol e 18-oxicortisol em uma amostra de urina de 24 horas. A doença é tratada pela administração de glicocorticoides, que suprimem ACTH e consequentemente a expressão do gene híbrido.

Transporte e Metabolismo da Aldosterona

A aldosterona liga-se à albumina e à proteína de ligação de corticosteroides no sangue com baixa afinidade e, por isso, tem uma meia-vida biológica de aproximadamente 20 minutos. Quase toda a aldosterona é inativada em uma passagem pelo fígado, conjugada a um grupo glicuronídeo e excretada pelos rins.

Mecanismo de Ação da Aldosterona

A aldosterona age em grande parte como o cortisol (e outros hormônios esteroides) pelo fato de que seu mecanismo de ação primário é mediado pela ligação a um receptor intracelular específico (ou seja, o receptor de mineralocorticoide [MR]). Após a dissociação das proteínas chaperonas, translocação nuclear, dimerização e ligação ao elemento de resposta de mineralocorticoides (MRE), o complexo aldosterona-MR regula a expressão de genes específicos ([Cap. 3](#)). Como discutido anteriormente, o cortisol liga-se a MR com uma afinidade importante. Contudo, como também já discutido, as células que expressam MR também expressam 11 β -HSD2, que converte cortisol no esteroide inativo cortisona ([Fig. 43.16](#)). A cortisona pode ser novamente convertida em cortisol por 11 β -HSD1, que é expressa em vários tecidos sensíveis a glicocorticoides, incluindo o fígado e a pele.

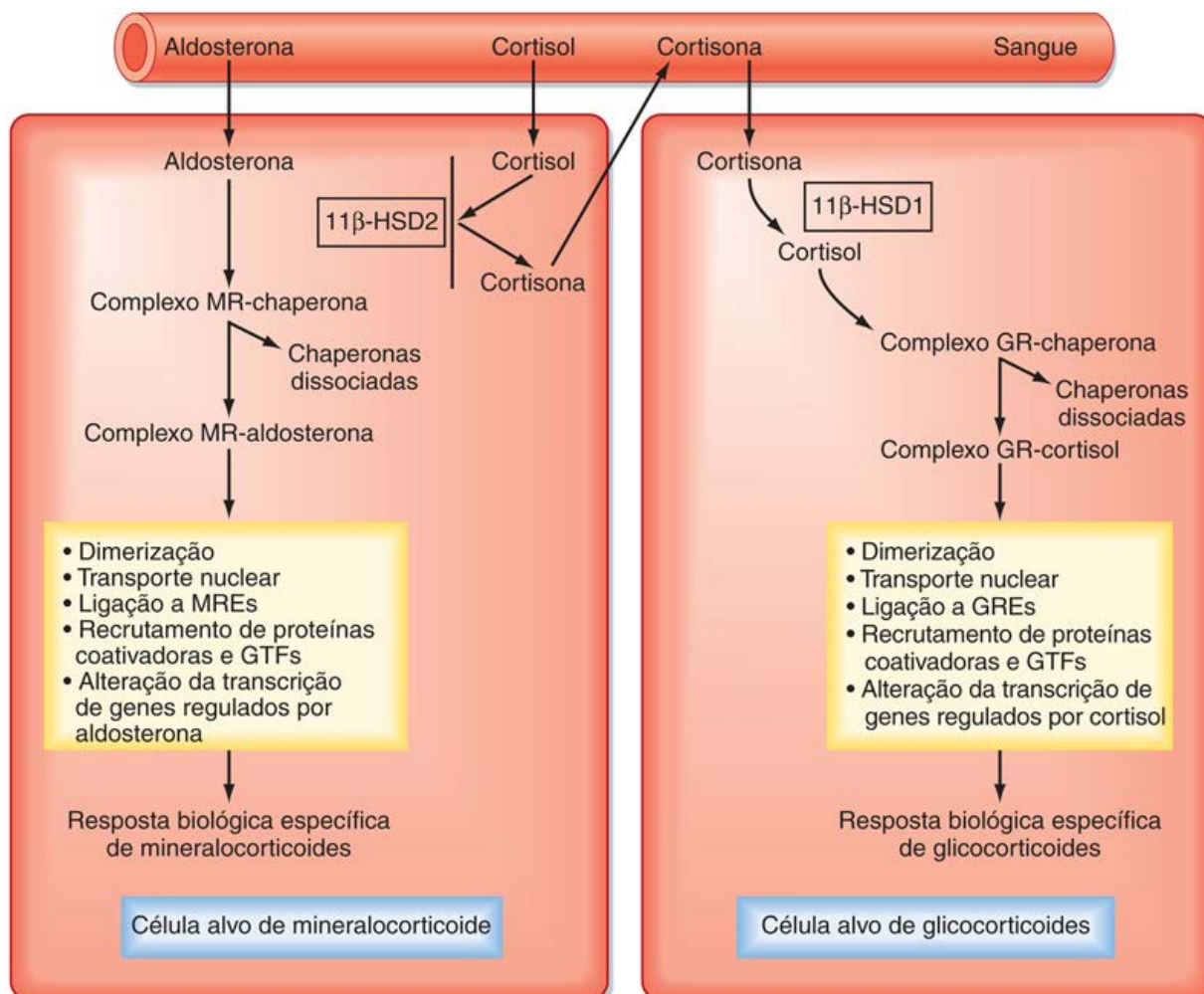


FIG. 43.16 O receptor de mineralocorticoide (MR) é protegido da ativação por cortisol pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2), que converte cortisol em cortisona inativa. A cortisona pode ser convertida novamente em cortisol nas células alvo de glicocorticoides pela enzima 11β-HSD tipo 1. GRE, elemento de resposta de glicocorticoides; GTF, fatores de transcrição gerais; MRE, elemento de resposta de mineralocorticoides. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine and Reproductive Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013.)



Na clínica

Estudos clínicos em seres humanos revelaram efeitos nocivos da aldosterona sobre a função cardiovascular, independente de seus efeitos sobre a reabsorção renal de sódio e água. A aldosterona tem um efeito pró-inflamatório e pró-fibrótico sobre o sistema cardiovascular e causa hipertrofia e remodelagem do ventrículo esquerdo. Esse efeito da aldosterona está associado à maior morbidade e mortalidade em pacientes com hipertensão essencial.

Ações Fisiológicas da Aldosterona

As ações e a regulação da aldosterona são discutidas no [Capítulo 35](#).



Na clínica

A doença de Addison é definida por insuficiência adrenal primária, geralmente com deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides. Na América do Norte e Europa, a causa mais prevalente da doença de Addison é a destruição autoimune do córtex da suprarrenal. Devido à deficiência de cortisol, a secreção de ACTH aumenta. Níveis elevados de ACTH podem competir por MC1R nos melanócitos e causar um aumento da pigmentação da pele, particularmente em dobras da pele, cicatrizes e gengivas ([Fig. 43.14](#)). A perda de mineralocorticoides provoca contração do volume extracelular, o que produz hipovolemia circulatória e consequente queda da pressão arterial. Uma vez que a perda de cortisol diminui a resposta vasopressora a catecolaminas, a resistência vascular periférica diminui, facilitando assim o desenvolvimento de hipotensão. Indivíduos com doença de Addison também são propensos à hipoglicemia quando submetidos a estresse ou jejum e intoxicação hídrica pode ocorrer se um excesso de água for ingerido. Uma vez que o

cortisol é importante para a função muscular, também ocorre fraqueza muscular na deficiência de cortisol. A perda de cortisol provoca anemia, diminuição da motilidade e secreção GI e redução da absorção de ferro e vitamina B₁₂. O apetite diminui com a deficiência de cortisol e essa diminuição do apetite, associada à disfunção GI, predispõe esses indivíduos à perda de peso. Esses pacientes muitas vezes apresentam perturbações de humor e comportamento e são mais suscetíveis à depressão.

O excesso de hormônio adrenocortical é chamado de síndrome de Cushing. O uso farmacológico de corticosteroides exógenos atualmente é a causa mais comum da síndrome de Cushing. A causa mais prevalente seguinte são tumores secretores de ACTH. A forma da síndrome de Cushing causada por um adenoma hipofisário funcional é chamada doença de Cushing. A quarta causa mais comum da síndrome de Cushing é o hipercortisolismo primário, resultante de um tumor funcional da adrenal. Se o distúrbio for primário ou causado pelo tratamento com corticosteroides, a secreção de ACTH será suprimida e não ocorrerá aumento da pigmentação cutânea. Contudo, se a hipersecreção da adrenal for o resultado de um tumor não hipofisário secretor de ACTH, os níveis de ACTH às vezes são altos o suficiente para aumentar a pigmentação cutânea.

O aumento da secreção de cortisol causa ganho de peso com uma distribuição centrípeta característica da gordura e uma “corcova de búfalo”. A face parece arredondada (deposição de gordura) e as bochechas podem ser avermelhadas, em parte devido à policitemia. Os membros são delgados devido ao desgaste dos músculos esqueléticos (em decorrência do aumento da proteólise) e a fraqueza muscular é evidente (causada por proteólise muscular e hipocalcemia). A fraqueza dos músculos proximais é aparente, de modo que o paciente pode apresentar dificuldade para subir escadas ou levantar a partir de uma posição sentada. O acúmulo de gordura abdominal associado à atrofia dos músculos abdominais e ao adelgaçamento da pele produz um abdômen grande e com protrusão. Estrias abdominais roxas são observadas como resultado da lesão cutânea pela proteólise prolongada, aumento da gordura intra-abdominal e perda de tônus muscular abdominal. Fragilidade capilar ocorre devido à lesão do tecido conjuntivo que sustenta os capilares. Os pacientes têm probabilidade de exibir sinais de osteoporose e cicatrização de feridas inadequada. Apresentam perturbações metabólicas que incluem intolerância à glicose, hiperglicemia e resistência à insulina (Fig. 43.10). O hipercortisolismo prolongado pode provocar manifestações de diabetes melito. Devido à supressão do sistema imunológico causada pelos glicocorticoides, os pacientes são mais suscetíveis à infecção. A atividade mineralocorticoide dos glicocorticoides e o possível aumento da secreção de aldosterona produzem retenção de sais e subsequente retenção de água, provocando hipertensão. A secreção excessiva de androgênios em mulheres pode produzir hirsutismo, calvície com um padrão masculino e aumento do clitóris (síndrome adrenogenital).



Na clínica

Qualquer bloqueio enzimático que diminua a síntese de cortisol aumentará a secreção de ACTH e produzirá hiperplasia adrenal. A forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita é decorrente da deficiência de enzima 21-hidroxilase (CYP21). Esses indivíduos não conseguem produzir quantidades normais de cortisol, desoxicortisol, DOC, corticosterona ou aldosterona (Fig. 43.8 e 43.10C). Devido ao comprometimento da produção de cortisol e níveis elevados resultantes de ACTH, a esteroidogênese é estimulada, aumentando assim os produtos de síntese “a montante” da enzima ausente, assim como produtos da zona reticular. Uma vez que os últimos incluem os androgênios adrenais, um feto do sexo feminino será masculinizado. Como não conseguem produzir mineralocorticoides, aldosterona, DOC e corticosterona, os pacientes com esse distúrbio terão dificuldade para reter sal e manter o volume extracelular. Como consequência, é provável que apresentem hipotensão. Se o bloqueio ocorrer na etapa seguinte, 11β-hidroxilase (CYP11B1), DOC será formada e os níveis de DOC sofrerão acúmulo (Fig. 43.8 e 43.9C). Uma vez que DOC tem atividade mineralocorticoide importante e seus níveis são elevados, esses indivíduos tendem a reter sal e água e apresentar hipertensão.

Pontos-Chave

1. A glândula adrenal é composta por um córtex de origem mesodérmica e uma medula de origem neuroectodérmica. O córtex produz hormônios esteroides e a medula produz catecolaminas.
2. As enzimas limitantes na síntese medular das catecolaminas são a tirosina hidroxilase e a dopamina β-hidroxilase, que são induzidas pela estimulação simpática, e a feniletanolamina- N-metiltransferase, que é induzida pelo cortisol.
3. As catecolaminas aumentam os níveis séricos de glicose e ácidos graxos. Elas estimulam a gliconeogênese, a glicogenólise e a lipólise. As catecolaminas aumentam o débito cardíaco, mas apresentam efeitos seletivos sobre o fluxo sanguíneo para diferentes órgãos.
4. Um feocromocitoma é um tumor de tecido cromafim que produz quantidades excessivas de catecolaminas. Os sintomas do feocromocitoma geralmente são esporádicos e incluem hipertensão, cefaleias, sudorese, ansiedade, palpitações, dor torácica e hipotensão ortostática.

5. O córtex da adrenal apresenta uma divisão nítida em zonas estruturais e funcionais: a zona glomerulosa produz o mineralocorticoide aldosterona, a zona fasciculada produz o glicocorticoide cortisol e a zona reticular produz os androgênios fracos DHEA e DHEAS.
6. O cortisol liga-se ao receptor de glicocorticoide. Durante o estresse, o cortisol aumenta a glicose sanguínea ao aumentar a gliconeogênese no fígado e decompor a proteína muscular para suprir os precursores da gliconeogênese. O cortisol também diminui a captação de glicose no músculo e no tecido adiposo e tem ações permissivas sobre o glucagon e catecolaminas. O cortisol tem múltiplos efeitos em outros tecidos. Do ponto de vista farmacológico, o efeito mais importante é seu efeito imunossupressor/anti-inflamatório.
7. O cortisol é regulado pelo eixo CRH-ACTH-cortisol. O cortisol efetua uma retroalimentação negativa no hipotálamo, nos neurônios produtores de CRH e nos corticotrofos hipofisários. CRH é regulado por várias formas de estresse, incluindo citocinas pró-inflamatórias, hipoglicemia, estresse neurogênico e hemorragia, e pela estimulação diurna.
8. Os androgênios adrenais DHEA, DHEAS e androstenediona são precursores androgênicos. Eles podem ser convertidos periféricamente em androgênios ativos e fornecem aproximadamente 50% dos androgênios circulantes em mulheres. Em homens, o papel dos androgênios adrenais, se houver, ainda são obscuros. Em mulheres, os androgênios adrenais promovem crescimento de pelos púbicos e axilares e a libido. O excesso de androgênios adrenais em mulheres pode provocar vários graus de virilização e disfunção ovariana.
9. A zona glomerulosa do córtex da suprarrenal é o local de produção de aldosterona. A aldosterona é o mineralocorticoide de ocorrência natural mais potente em humanos. Ela promove a reabsorção de Na^+ e água no túbulo distal e no ducto coletor, ao mesmo tempo promovendo a secreção renal de K^+ e H^+ . A aldosterona promove a absorção de Na^+ e água no cólon e nas glândulas salivares. Também tem um efeito pró-inflamatório e pró-fibrótico sobre o sistema cardiovascular e causa hipertrofia e remodelagem do ventrículo esquerdo.
10. As principais ações da angiotensina II sobre o córtex da adrenal são o aumento do crescimento e vascularização da zona glomerulosa, aumento da atividade da enzima StAR e CYP11B2 e aumento da síntese de aldosterona.
11. Os principais estímulos para a produção de aldosterona são uma elevação de angiotensina II e uma elevação de $[\text{K}^+]$ sérico. O principal sinal inibitório é ANP.
12. A doença de Addison é uma insuficiência adrenocortical. Os sintomas comuns incluem hipotensão, hiperpigmentação, fraqueza muscular, anorexia, hipoglicemia e acidose hipercalêmica.
13. A síndrome de Cushing é o resultado de hipercortisolemia. Se a base do distúrbio for um aumento da secreção hipofisária de adrenocorticotrofina, o distúrbio é chamado de doença de Cushing. Os sintomas comuns da síndrome de Cushing incluem distribuição centrípeta de gordura, desgaste muscular, fraqueza muscular proximal, pele delgada com estrias abdominais, fragilidade capilar, resistência à insulina e policitemia.
14. A hiperplasia adrenal congênita é causada por uma deficiência enzimática congênita que bloqueia a produção de cortisol. O bloqueio enzimático produz uma elevação da secreção de ACTH, que estimula o crescimento do córtex adrenal e a secreção de precursores produzidos antes do bloqueio. A deficiência de 21-hidroxilase (CYP21B) é a forma mais comum.

Leituras Adicionais

- De Bosscher K, et al. Activation of the glucocorticoid receptor in acute inflammation: the SEDIGRAM concept. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37:4–16.
- Guerineau NC, et al. Functional chromaffin cell plasticity in response to stress: focus on nicotinic, gap junction, and voltage-gated Ca^{2+} channels. *J Mol Neurosci.* 2012;48:368–386.
- Namsolleck P, Unger T. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(suppl 1):i62–i68.
- Rafacho A, et al. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol.* 2014;223:R49–R62.
- Sundahl N, et al. Selective glucocorticoid receptor modulation: new directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther.* 2015;152:28–41.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:275–296.
- Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:177–189.

Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino

Objetivos de aprendizado

Após a conclusão deste capítulo, o aluno deverá ser capaz de responder às seguintes questões:

1. Descrever os componentes anatômicos gerais do sistema reprodutor masculino e feminino.
2. Mapear a organização do testículo, com as células de Sertoli e as células espermáticas em desenvolvimento dentro do compartimento intralobular, e as células de Leydig e o plexo capilar dentro do compartimento interlobular/intersticial.
3. Descrever os processos de espermatogênese e espermiogênese.
4. Listar as funções da célula de Sertoli.
5. Esquematizar o processo de síntese da testosterona dentro das células de Leydig e a conversão periférica de testosterona em estradiol ou em di-hidrotestosterona.
6. Esquematizar o eixo hipotálamo/pituitária/testículo masculino, incluindo todos os tipos de células e hormônios envolvidos.
7. Mapear a organização do ovário e descrever os vários estádios de desenvolvimento folicular, ovulação e formação do corpo lúteo.
8. Listar os estágios e o controle da progressão das células germinativas femininas da ovogônia para o ovo.
9. Mapear as vias esteroidogênicas nos tipos celulares correspondentes que levam à síntese de andrógeno, estrógeno e progesterona.
10. Esquematizar o eixo hipotálamo/pituitária/ovário feminino durante o ciclo menstrual, incluindo todos os tipos celulares e hormônios envolvidos.
11. Explicar as alterações no trato feminino, com ênfase no endométrio uterino, durante o ciclo menstrual.
12. Listar os eventos envolvidos na fertilização.
13. Descrever o desenvolvimento e a função da placenta.
14. Descrever o desenvolvimento e a função das glândulas mamárias.

Os dois componentes mais básicos do sistema reprodutor são as gônadas e o trato reprodutor.

As gônadas (testículos e ovários) realizam uma função endócrina que é regulada dentro de um eixo hipotálamo-pituitário-gonadal. As gônadas são distintas de outras glândulas endócrinas na medida em que elas também realizam a gametogênese. O trato reprodutor está envolvido em vários aspectos do desenvolvimento, função e transporte dos gametas e, nas mulheres, permite a fertilização, implantação e gestação. A gametogênese normal nas gônadas e o desenvolvimento e a fisiologia do trato reprodutor são absolutamente dependentes da função endócrina das gônadas. As

ramificações clínicas desta dependência hormonal incluem infertilidade em face da baixa produção de hormônios sexuais, genitália ambígua pela expressão desregulada de hormônios ou de receptores e cânceres responsivos a hormônios, especialmente o câncer de mama e de útero em mulheres e o câncer de próstata em homens.

O sistema reprodutor masculino

O sistema reprodutor masculino evoluiu para a gametogênese contínua ao longo da vida associada à inseminação interna ocasional com alta densidade de espermatozoides ($>60 \times 10^6/\text{mL}$ em 3-5 mL de sêmen). Em homens adultos, os papéis básicos dos hormônios gonadais são (1) o suporte à gametogênese (espermatogênese), (2) a manutenção do trato reprodutor masculino e a produção de sêmen e (3) a manutenção das características sexuais secundárias e da libido. Não há uma ciclicidade global dessa atividade nos homens.

O Testículo

Histofisiologia

Ao contrário dos ovários, os testículos residem fora da cavidade abdominal no escroto (Fig. 44.1). Esse local mantém a temperatura testicular cerca de 2°C mais baixa do que a temperatura corporal, o que é crucial para o desenvolvimento ideal dos espermatozoides. O testículo humano é coberto por uma cápsula de tecido conjuntivo e é dividido em cerca de 300 lóbulos por septos fibrosos (Fig. 44.2). Dentro de cada lóbulo, há de dois a quatro alças de túbulos seminíferos. Cada alça se esvazia em uma rede anastomosada de túbulos chamada rete testis. A rete testis é contínua com pequenos ductos, os ductos eferentes, os quais levam os espermatozoides do testículo para a cabeça do epidídimo no polo superior do testículo (Fig. 44.2). Uma vez no epidídimo, os espermatozoides passam da cabeça, para o corpo, para a cauda do epidídimo e, em seguida, para o vaso (ducto) deferente. Os espermatozoides viáveis podem ser armazenados na cauda do epidídimo e no canal deferente por vários meses.

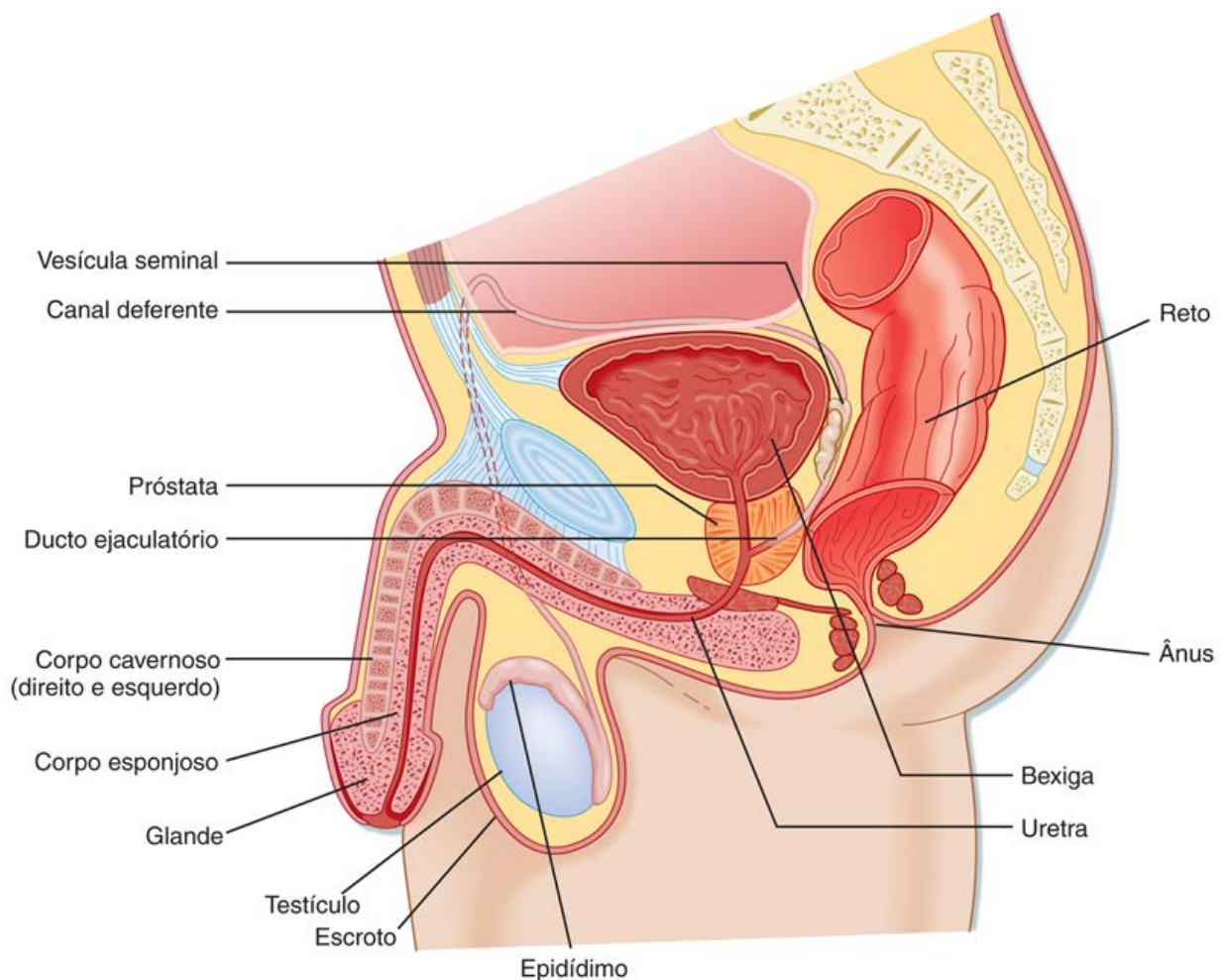


FIG. 44.1 Anatomia do sistema reprodutor masculino. (Modificado de Drake RL et al. Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005).

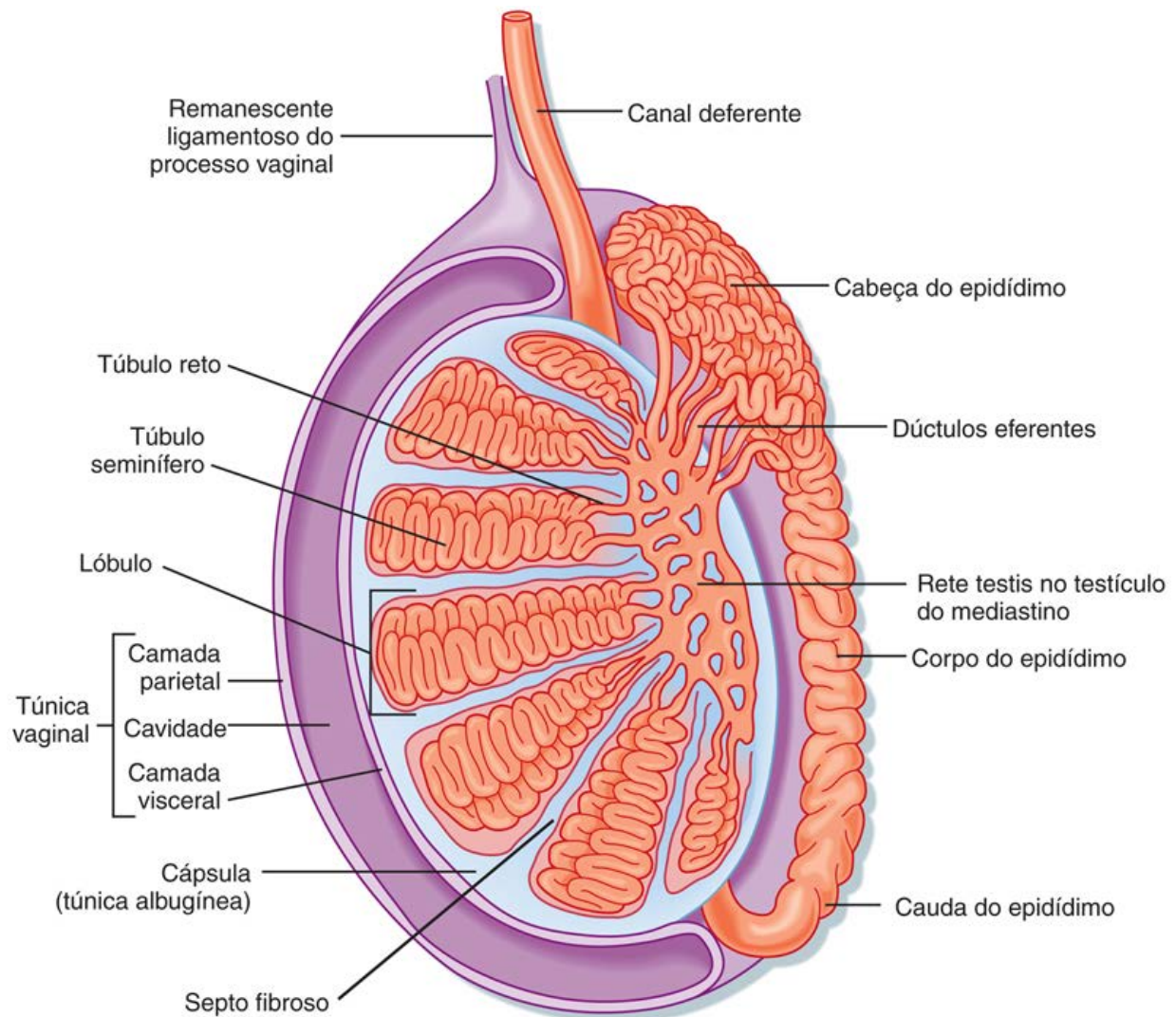


FIG. 44.2 Anatomia e organização do testículo. (Modificado de Young B et al. *Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006).

A presença dos túbulos seminíferos cria dois compartimentos dentro de cada lóbulo: um compartimento intratubular, que é composto pelo epitélio seminífero avascular do túbulo seminífero, e um compartimento peritubular, que é composto de elementos neurovasculares, células do tecido conjuntivo, células imunológicas, e as células intersticiais de Leydig, cuja principal função é produzir testosterona (Fig. 44.3).

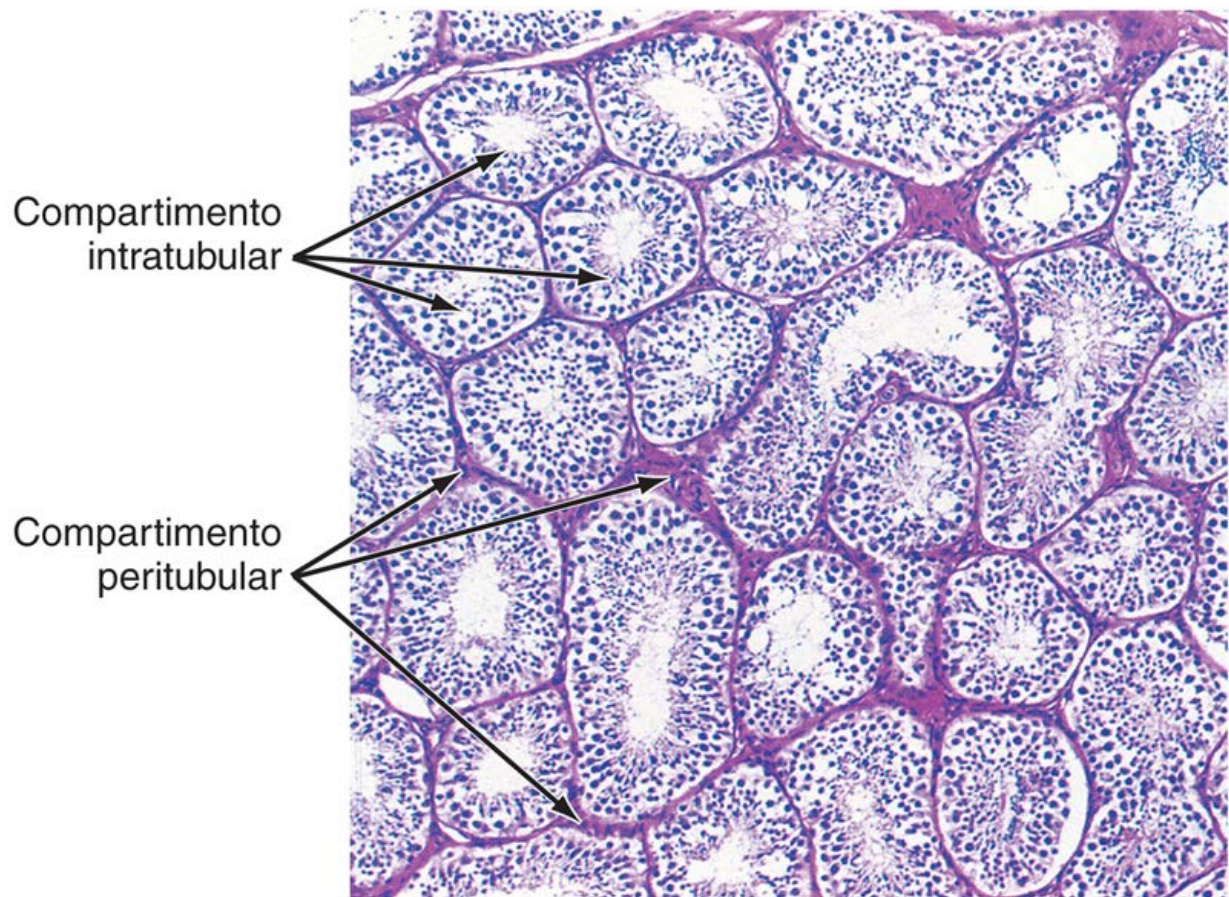


FIG. 44.3 Histologia de um lóbulo testicular. (De Young B et al. Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006).

Compartimento Intratubular

O túbulo seminífero é revestido por um epitélio seminífero complexo composto de dois tipos de células: espermatozoides em vários estágios da espermatogênese e a célula de Sertoli, que é uma “célula-enfermeira” em contato íntimo com todos os espermatozoides (Fig. 44.4).

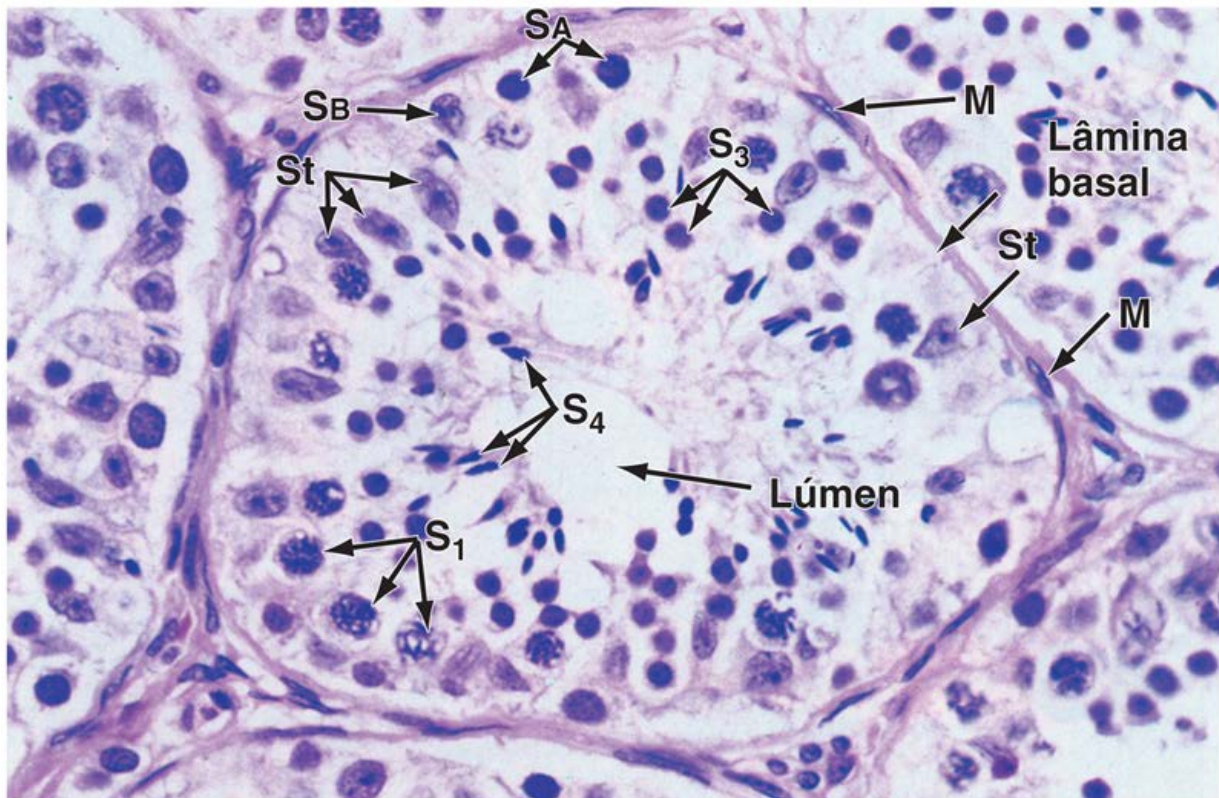


FIG. 44.4 Histologia de um túbulo seminífero. M, célula mioide fora da lâmina basal; S₁, espermatócito primário; S₃, espermatíde; S₄, espermatíde madura ou espermatozoide; S_B e S_A, espermatogônia; St, célula de Sertoli. (De Young B et al. *Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006).

Desenvolvimento de Células Espermáticas

A espermatogênese envolve os processos de mitose e meiose. As células-tronco, chamadas espermatogônias, residem no nível basal do epitélio seminífero (Fig. 44.4, S_A e S_B). As espermatogônias se dividem mitoticamente para gerar espermatogônias filhas (espermatocitogênese). Uma ou mais espermatogônias permanecem dentro da população de células-tronco, firmemente aderentes à lâmina basal. No entanto, a maioria destas espermatogônias filhas entra em divisão meiótica, o que resulta em espermatozoides haploides na conclusão da meiose. Essas divisões são acompanhadas por citocinese incompleta, de modo que todas as células-filhas permanecem interconectadas por uma ponte citoplasmática. Essa configuração contribui para a sincronia do desenvolvimento de uma população clonal de espermatozoides. As espermatogônias migram apicalmente para longe da lâmina basal à medida que entram na primeira prófase meiótica. Nesse momento, são chamados espermatócitos primários (Fig. 44.4, S₁). Durante a primeira prófase meiótica, ocorrem os processos característicos da reprodução sexual, envolvendo reduplicação cromossômica, sinapse, crossing over e recombinação homóloga. A conclusão da primeira divisão meiótica dá origem a espermatócitos secundários, que rapidamente (i.e., no período de 20 minutos) concluem a segunda divisão meiótica. Os produtos iniciais da meiose são as espermatídes haploides (Fig. 44.4, S₃).

As espermatídes são pequenas células arredondadas que sofrem uma metamorfose notável, chamada espermiogênese (Fig. 44.5). Os produtos da espermiogênese são os espermatozoides ainda imaturos (Fig. 44.4, S₄). À medida que a espermatíde amadurece em um espermatozoide, o tamanho do núcleo diminui e uma cauda proeminente é formada. A cauda contém estruturas microtubulares que propõem o espermatozoide, semelhantes a um flagelo. O material da cromatina no núcleo do espermatozoide se condensa, e a maior parte do citoplasma é perdida. O acrossomo é uma estrutura circundada por membrana na cabeça do espermatozoide, que atua como um lisossomo e contém enzimas hidrolíticas que são importantes para a fertilização. Essas enzimas permanecem inativas até a reação acrossômica ocorrer (ver Fertilização).

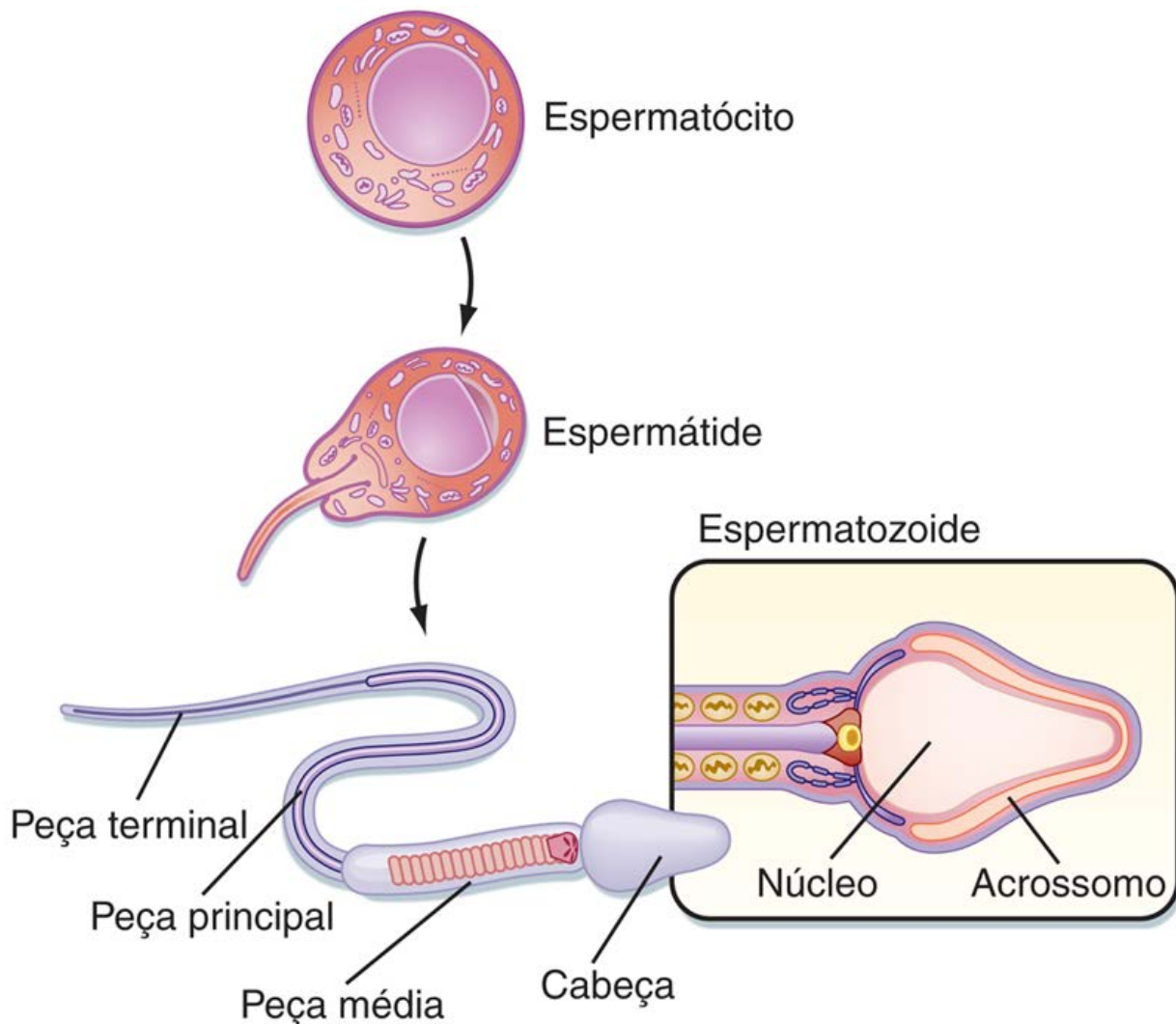


FIG. 44.5 Estrutura dos espermatozoides durante o processo de espermatogênese e espermiogênese.

Os espermatozoides (Fig. 44.4, S₄) são encontrados na superfície luminal do túbulo seminífero. A liberação dos espermatozoides, ou espermição, é controlada pelas células de Sertoli. O processo de espermatogênese leva cerca de 72 dias. Uma coorte de espermatogônias adjacentes entra no processo a cada 16 dias, portanto, o processo é escalonado em um ponto ao longo de um túbulo seminífero. Além disso, o processo é escalonado ao longo do comprimento de um túbulo seminífero (i.e., nem todas as espermatogônias entram no processo de espermatogênese ao mesmo tempo ao longo de todo o comprimento do túbulo ou em sincronia com todos os outros túbulos, há cerca de 500 túbulos seminíferos por testículo, veja mais adiante). Como os túbulos seminíferos dentro de um testículo possuem cerca de 400 m de comprimento, os espermatozoides são continuamente gerados em muitos locais dentro do testículo a qualquer momento.

A Célula de Sertoli

As células de Sertoli são as verdadeiras células epiteliais do epitélio seminífero e se estendem desde a lâmina basal até o lúmen (Fig. 44.4, St). As células de Sertoli circundam as células espermáticas e fornecem apoio estrutural dentro do epitélio, e elas formam junções aderentes e lacunas com todos os estágios das células espermáticas. Através da formação e ruptura dessas junções, as células de Sertoli guiam as células espermáticas para o lúmen à medida que avançam para os estágios posteriores da espermatogênese. A espermição requer a ruptura final das junções células de Sertoli-espermatozoides.

Outra característica estrutural importante das células de Sertoli é a formação de junções estreitas entre as células de Sertoli adjacentes (Fig. 44.6). Essas junções células de Sertoli-Sertoli oclusivas dividem o epitélio seminífero em um compartimento basal contendo as espermatogônias e os espermatócitos primários em estágio inicial e um compartimento adluminal contendo os espermatócitos primários em estágio posterior e todos os estágios subsequentes das células espermáticas. Uma vez que os espermatócitos primários iniciais se movem apicalmente do compartimento basal para o adluminal, as junções estreitas precisam ser desmontadas e remontadas. Essas junções estreitas formam a base física para a barreira sangue-testículo (Fig. 44.6), que cria um microambiente especializado imunologicamente seguro para os espermatozoides em desenvolvimento. Ao bloquear a difusão paracelular, as junções estreitas restringem o movimento de substâncias entre o sangue e as células germinativas em desenvolvimento através de uma via de transporte trans-células Sertoli e, deste modo, permitem que a célula de Sertoli controle a disponibilidade de nutrientes para as células germinativas.

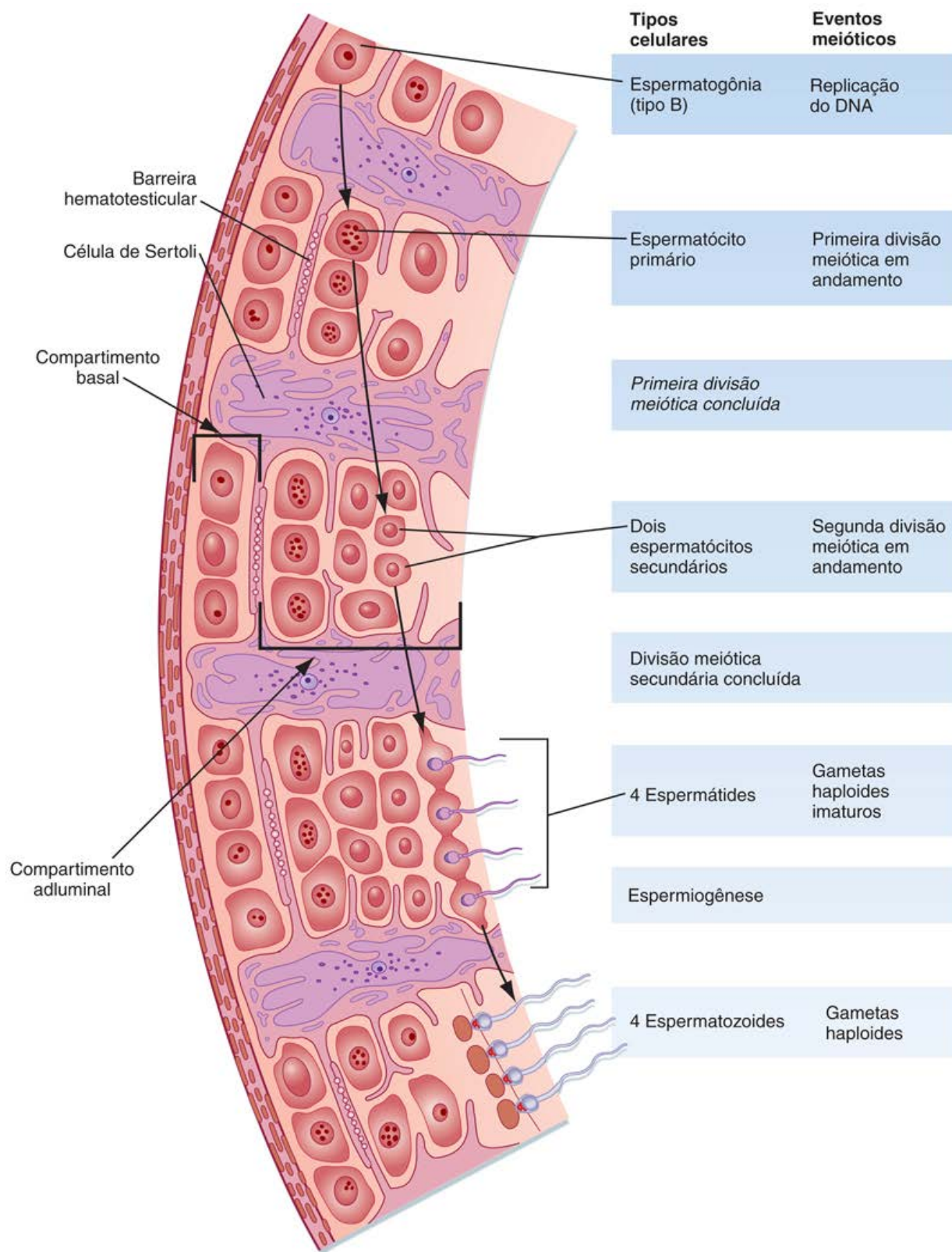


FIG. 44.6 Disposição das células germinativas no túbulo seminífero à medida que elas progridem através da espermatogênese (De Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Philadelphia: Mosby; 2004).

A função de célula Sertoli saudável é essencial para a viabilidade e o desenvolvimento de células espermáticas. Além disso, a espermatogênese é absolutamente dependente da testosterona produzida pelas células de Leydig peritubulares (consulte As Células de Leydig), mas são as células de Sertoli que expressam o receptor androgênico e respondem à testosterona, não os espermatozoides em desenvolvimento. De maneira semelhante, o hormônio folículo-estimulante (FSH) hipofisário também é necessário para a máxima produção de espermatozoides e, novamente, é a célula de Sertoli que expressa o receptor de FSH, não os espermatozoides em desenvolvimento. Assim, esses hormônios sustentam a espermatogênese indiretamente através da estimulação da função das células de Sertoli.

As células de Sertoli possuem múltiplas funções adicionais. Elas expressam a enzima CYP19 (também chamada aromatase), que converte a testosterona derivada das células de Leydig ao potente estrógeno estradiol-17 β (consulte Andrógeno Intratesticular). Essa produção local de estrógeno pode aumentar a espermatogênese em seres humanos. As células de Sertoli também produzem a proteína de ligação ao andrógeno (ABP), que mantém um alto nível de

andrógeno dentro do compartimento adluminal, nos lúmens dos túbulos seminíferos e na parte proximal do trato reprodutor masculino. As células de Sertoli também produzem uma grande quantidade de líquido. Esse líquido proporciona um meio de imersão apropriado para o espermatozoide e ajuda a mover os espermatozoides imóveis do túbulo seminífero para o epidídimo. As células de Sertoli desempenham uma função fagocítica importante englobando corpos residuais, que representam o citoplasma perdido pelos espermatozoides durante a espermiogênese.

Finalmente, as células de Sertoli possuem um importante papel endócrino. Durante o desenvolvimento, as células de Sertoli produzem o hormônio antimülleriano (AMH, também chamado de substância inibitória mülleriana), que induz a regressão do ducto embrionário mülleriano programado para dar origem ao trato reprodutor feminino (discutido mais adiante). As células de Sertoli também produzem o hormônio inibina. A inibina é um hormônio proteico heterodimérico relacionado à família do fator de transformação do crescimento- β . O FSH estimula a produção de inibina, que então retroalimenta negativamente os gonadotrofos para inibir a produção de FSH. Assim, a inibina mantém os níveis de FSH dentro de um ponto de ajuste.

Compartimento Peritubular

O compartimento peritubular contém a célula endócrina primária do testículo, a célula de Leydig (Fig. 44.7). Esse compartimento também contém os tipos de células comuns do tecido conjuntivo frouxo e uma rede capilar peritubular extremamente rica que fornece nutrientes aos túbulos seminíferos (por meio das células de Sertoli) enquanto transporta a testosterona dos testículos para a circulação periférica.

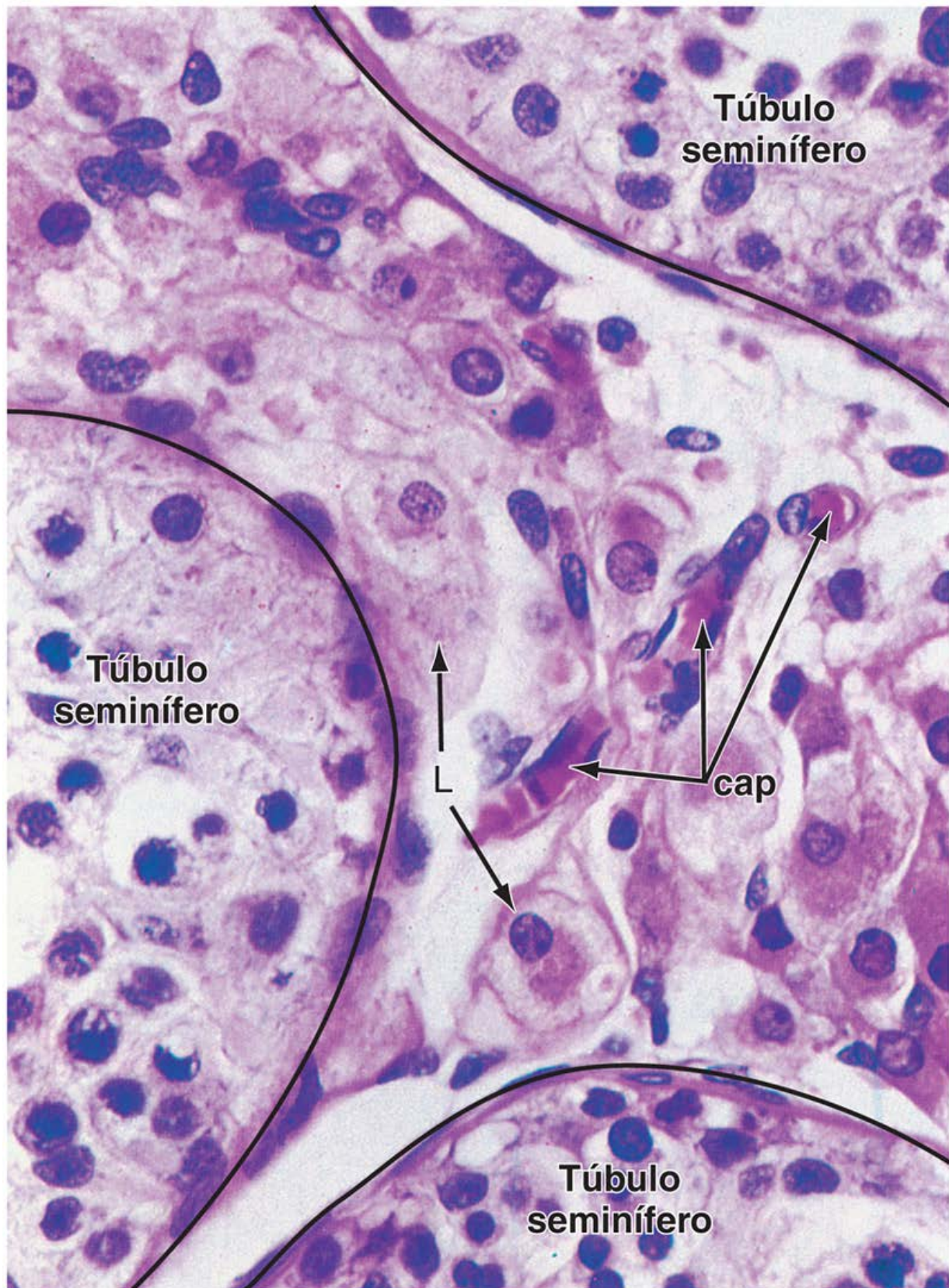


FIG. 44.7 Histologia do espaço peritubular (entre três túbulos seminíferos) contendo células de Leydig (L) e capilares peritubulares (cap) ricamente vascularizados. (Modificado de Young B et al. *Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006).

A Célula de Leydig

As células de Leydig são células estromais esteroidogênicas. Essas células sintetizam o colesterol de novo, bem como o adquirem através de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e receptores de lipoproteína de alta densidade (HDL) (também chamado de receptor escavador BI [SR-BI]), e armazenam o colesterol como ésteres de colesterol conforme descrito para as células adrenocorticais ([Cap. 43](#)). O colesterol livre é gerado por uma hidrolase de éster de colesterol e transferido para a membrana mitocondrial externa e depois para a membrana mitocondrial interna de uma maneira dependente da proteína esteroidogênica reguladora aguda (StAR). Como em todas as células esteroidogênicas, o colesterol

é convertido em pregnenolona por CYP11A1. A pregnenolona é então processada para progesterona, 17-hidroxiprogesterona e androstenediona por 3β -hidroxiesteroide desidrogenase (3β -HSD) e CYP17 (Figura 44.8). Recorde-se, no Capítulo 43, de que CYP17 é uma enzima bifuncional com atividade de 17-hidroxilase e atividade de 17,20-liase. CYP17 apresenta um elevado nível de ambas as atividades na célula de Leydig. Nesse contexto, a célula de Leydig é semelhante à célula da zona reticular, exceto que ela expressa um nível mais elevado de 3β -HSD, portanto, a via $\Delta 4$ é em última instância favorecida. Outra diferença importante é que a célula de Leydig expressa uma isoforma de 17β -hidroxiesteroide desidrogenase (17β -HSD tipo 3) específica da célula de Leydig, que converte eficientemente androstenediona em testosterona (Fig. 44.8).

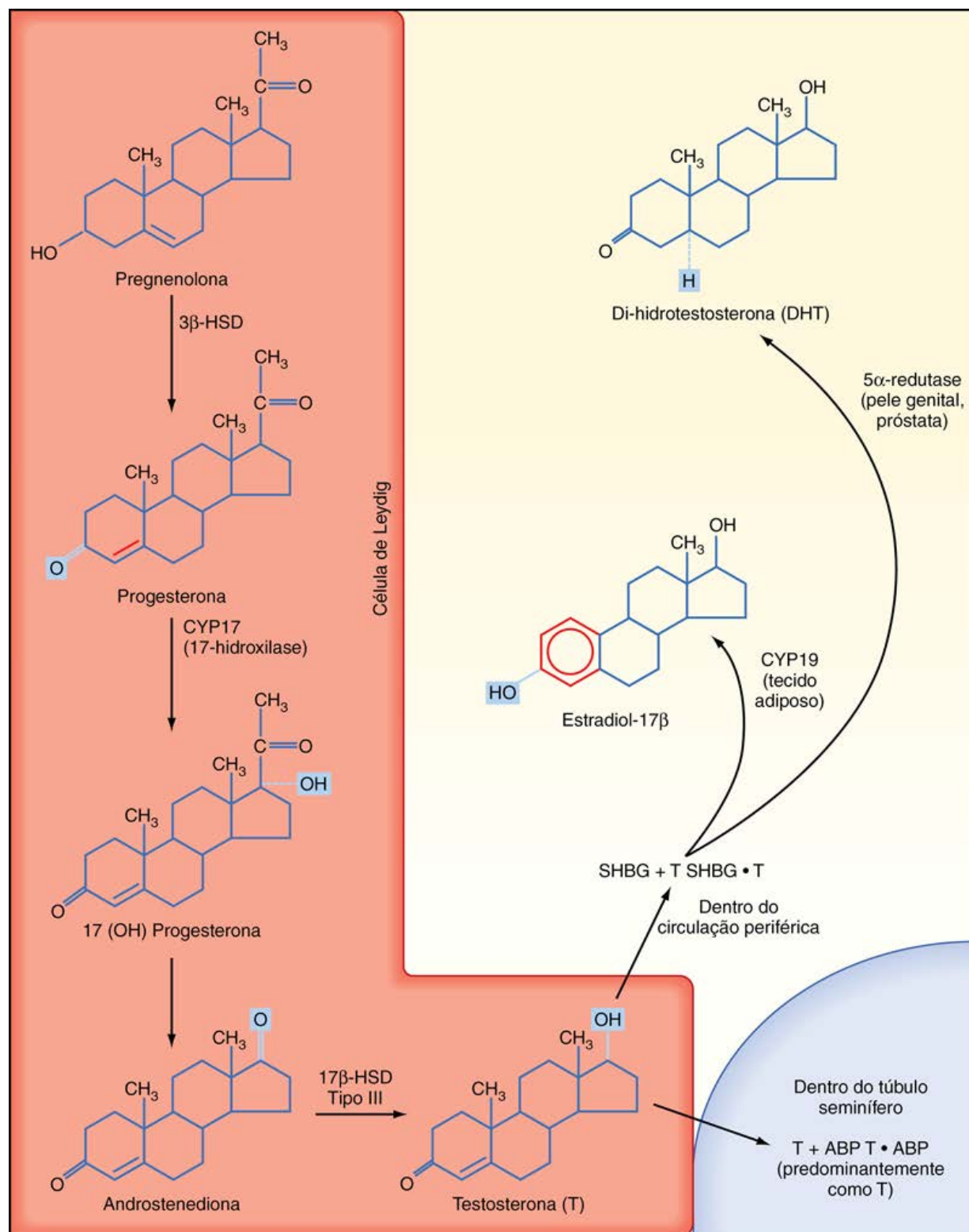


FIG. 44.8 Via esteroidogênica nas células de Leydig (o primeiro passo da conversão de colesterol em pregnenolona está omitido). A testosterona é sequestrada pela ligação à proteína de ligação ao andrógeno (ABP) dentro dos túbulos seminíferos ou circula dentro da circulação periférica ligada à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) e pode ser convertida periféricamente em di-hidrotestosterona (DHT) ou em estradiol-17 β (E2). (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Destinos e Ações dos Andrógenos

Andrógeno Intratesticular

A testosterona produzida pelas células de Leydig tem vários destinos e múltiplas ações. Devido à proximidade das células de Leydig dos túbulos seminíferos, quantidades significativas de testosterona se difundem para dentro dos túbulos seminíferos e se tornam concentradas no interior do compartimento adluminal pela ABP (Fig. 44.8). Os níveis de testosterona dentro dos túbulos seminíferos, que são 100 vezes mais concentrados do que os níveis circulantes de testosterona, são absolutamente necessários para a espermatogênese normal. Como mencionado anteriormente, as células de Sertoli expressam a enzima CYP19 (aromatase), que converte uma pequena quantidade de testosterona no estrógeno altamente potente estradiol-17 β . As células espermáticas humanas expressam pelo menos uma isoforma do receptor de estrógeno, e há alguma evidência, a partir de homens com deficiência de aromatase, de que este estrógeno produzido localmente otimiza a espermatogênese em humanos.

Conversão Periférica em Estrógeno

Em vários tecidos (especialmente no tecido adiposo), a testosterona é convertida em estrógeno (Fig. 44.8). Estudos envolvendo homens com deficiência de aromatase mostraram que a incapacidade de produzir estrógeno gera uma alta estatura corporal por causa da falta de fechamento epifisário nos ossos longos, bem como osteoporose. Assim, o estrógeno periférico desempenha um papel importante na maturação óssea e na biologia dos homens. Esses estudos também implicaram o estrógeno na promoção da sensibilidade à insulina, melhorando os perfis das lipoproteínas (i.e., aumentando HDL, diminuindo os triglicerídeos e LDL) e exercendo um feedback negativo sobre as gonadotrofinas na hipófise e no hipotálamo.

Conversão Periférica em Di-hidrotestosterona

A testosterona também pode ser convertida em um andrógeno não aromatizável potente, 5 α -di-hidrotestosterona (DHT), pela enzima 5 α -redutase (Fig. 44.8). Existem duas isoformas de 5 α -redutase, tipo 1 e tipo 2. Os principais locais de expressão de 5 α -redutase 2 são o trato urogenital masculino, a pele genital, os folículos pilosos e o fígado. 5 α -redutase 2 gera DHT, que é necessária para a masculinização dos órgãos genitais externos no útero e para muitas das alterações associadas à puberdade, incluindo o crescimento e a atividade da glândula prostática (consultar Trato Reprodutor Masculino), o crescimento do pênis, escurecimento e dobramento do escroto, crescimento dos pelos pubianos e axilares, crescimento dos pelos faciais e corporais e aumento da massa muscular (Fig. 44.9). O início da expressão de 5 α -redutase 1 ocorre na puberdade. Essa isoenzima é expressa principalmente na pele e contribui para a atividade da glândula sebácea e a acne associada à puberdade. Como a DHT possui fortes efeitos de promoção do crescimento (i.e., tróficos) sobre os seus órgãos-alvo, o desenvolvimento de inibidores seletivos da 5 α -redutase 2 beneficiou o tratamento da hipertrofia prostática e do câncer de próstata.

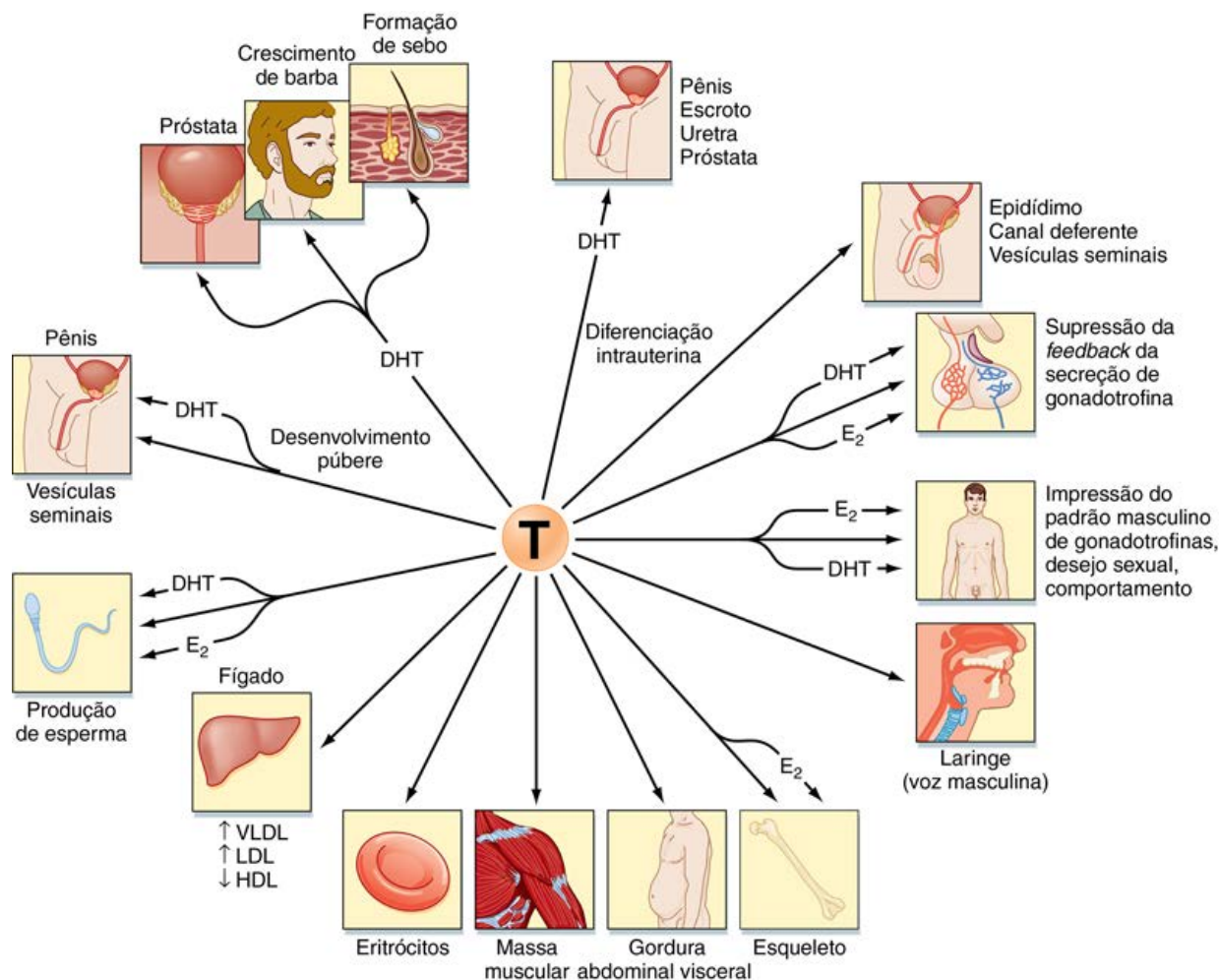


FIG. 44.9 Espectro de efeitos da testosterona (T). Observe que alguns efeitos resultam da ação da testosterona em si, enquanto outros são mediados pela di-hidrotestosterona (DHT) e o estradiol (E₂) após serem produzidos a partir da testosterona. VLDL, LDL, HDL, lipoproteínas de muito baixa densidade, baixa densidade e alta densidade, respectivamente.

Ações da Testosterona Periférica

A testosterona possui uma ação direta (i.e., sem conversão em DHT) em vários tipos celulares (Fig. 44.9). Conforme mencionado anteriormente, a testosterona regula a função da célula de Sertoli. Ela induz o desenvolvimento do trato masculino a partir do ducto mesonéfrico na ausência de 5 α -redutase. A testosterona possui vários efeitos metabólicos, incluindo o aumento de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e LDL, enquanto que diminui HDL, a promoção da deposição de tecido adiposo abdominal, o aumento da produção de eritrócitos, a promoção do crescimento ósseo e sua saúde, e exercendo um efeito proteico anabólico no músculo. A testosterona é suficiente para manter a função erétil e a libido.

Mecanismo de Ação do Andrógênio

A testosterona e a DHT agem através do mesmo receptor androgênico (RA). O RA reside no citoplasma ligado às proteínas chaperonas na ausência de ligantes. A ligação da testosterona ao RA ou a ligação da DHT ao RA leva à dissociação das proteínas chaperonas, seguida da translocação nuclear do complexo andrógeno-RA, dimerização, ligação a um elemento de resposta ao andrógeno (ARE) e recrutamento de proteínas coativadoras e fatores de transcrição gerais para a vizinhança do promotor de um gene específico. Ainda não está claro como a testosterona e a DHT diferem em suas capacidades de ativar o RA no contexto de diferentes tipos celulares, embora a presença de diferentes proteínas coativadoras em diferentes tipos celulares esteja provavelmente envolvida. Tais proteínas coativadoras teriam diferentes afinidades para a configuração induzida pela testosterona do RA versus a configuração induzida pela DHT do RA.

Transporte e Metabolismo dos Andrógenos

À medida que a testosterona entra na circulação periférica, ela se liga e alcança rapidamente o equilíbrio com as proteínas séricas. Cerca de 60% da testosterona circulante está ligada à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), 38% está ligada à albumina e cerca de 2% permanece como hormônio "livre". A testosterona e os seus metabólitos são excretados principalmente na urina. Aproximadamente 50% dos andrógenos excretados são encontrados como 17-cetoesteroides urinários, com a maior parte dos restantes sendo andrógenos conjugados ou derivados de diol ou triol. Apenas cerca de 30% dos 17-cetoesteroides na urina são provenientes do testículo; o restante é produzido a partir de andrógenos adrenais.

Os andrógenos estão conjugados com glicuronato ou sulfato no fígado e estes esteroides conjugados são excretados na urina.

Eixo Hipotalâmico-pituitário-testicular

O testículo é regulado por um eixo endócrino (Fig. 44.10) envolvendo neurônios parvicelulares hipotalâmicos produtores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e gonadotrofos pituitários que produzem hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH).

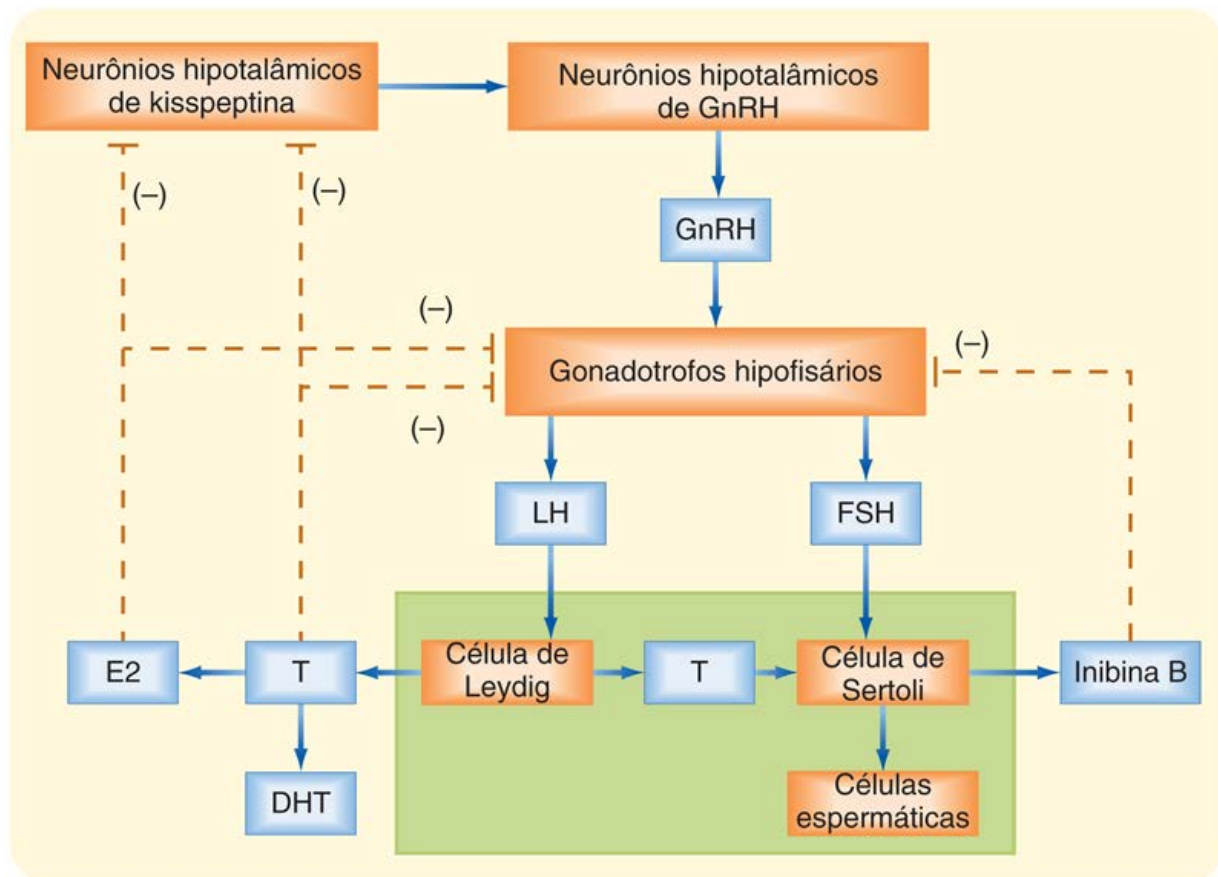


FIG. 44.10 Eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. Abreviações como nas outras figuras.

Regulação da Função da Célula de Leydig

A célula de Leydig expressa o receptor de LH, que atua sobre as células de Leydig, de maneira semelhante ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, ou corticotrofina) sobre as células da zona fasciculada no córtex adrenal (Cap. 43). Os efeitos rápidos incluem hidrólise de ésteres de colesterol e nova expressão da proteína StAR. Os efeitos menos agudos incluem um aumento na expressão do gene da enzima esteroidogênica e na expressão de LDL. Em longo prazo, o LH promove o crescimento e a proliferação da célula de Leydig.

A testosterona e o estradiol produzidos a partir da conversão periférica da testosterona reagem negativamente nos neurônios hipotalâmicos de GnRH indiretamente através da inibição dos neurônios produtores de kisspeptina (Fig. 44.10). A testosterona e o estradiol também reagem negativamente nos gonadotrofos pituitários. A DHT, o outro produto principal da conversão periférica da testosterona, tem pouco efeito nos níveis de LH ou FSH.

Regulação da Função da Célula de Sertoli

A célula de Sertoli é estimulada tanto pela testosterona como pelo FSH. Além de estimular a síntese de proteínas envolvidas no aspecto da função de “célula-enfermeira” exercida pela célula de Sertoli (por exemplo, ABP), o FSH estimula a síntese da proteína dimérica inibina. A inibina é induzida pelo FSH e reage negativamente ao gonadotrofo para inibir seletivamente a produção de FSH (Fig. 44.10).

Trato Reprodutor Masculino

Uma vez que os espermatozoides emergem dos ductos eferentes, eles deixam a gônada e entram no trato reprodutor masculino (Fig. 44.1). Os segmentos do trato são: o epidídimo (cabeça, corpo e cauda), canal deferente, ducto ejacatório, uretra prostática, uretra membranosa e uretra peniana. Ao contrário do trato feminino, há um lúmen contíguo a partir do túbulo seminífero até a extremidade do trato masculino (i.e., a ponta da uretra peniana), e o trato reprodutor masculino se

conecta ao trato urinário distal (i.e., a uretra masculina). Além de transportar os espermatozoides, as principais funções do trato reprodutor masculino são:

1. **Maturação dos espermatozoides.** — Os espermatozoides passam cerca de um mês no epidídimo, onde são submetidos à maturação adicional.



Ao nível celular

Há uma importante característica do eixo reprodutor masculino que se baseia no fato de que os níveis intratesticulares de testosterona necessitam ser superiores a 100 vezes os níveis circulantes do hormônio para manter as taxas normais de espermatogênese, mas são os níveis circulantes de testosterona (e estradiol) que fornecem o feedback negativo para a hipófise e para o hipotálamo. Isso significa que a administração exógena de testosterona pode aumentar os níveis circulantes de testosterona e estradiol suficientes para inibir o LH, mas não o suficiente para se acumular nos testículos na concentração necessária para a espermatogênese normal. No entanto, os níveis de LH diminuídos diminuirão a produção intratesticular de testosterona pelas células de Leydig, o que resulta em níveis reduzidos de espermatogênese (Fig. 44.11). Essa característica está sendo atualmente investigada como uma possível estratégia para o desenvolvimento de um contraceptivo oral masculino. Essa é também a base para a esterilidade em alguns casos de abuso de esteroide em homens.

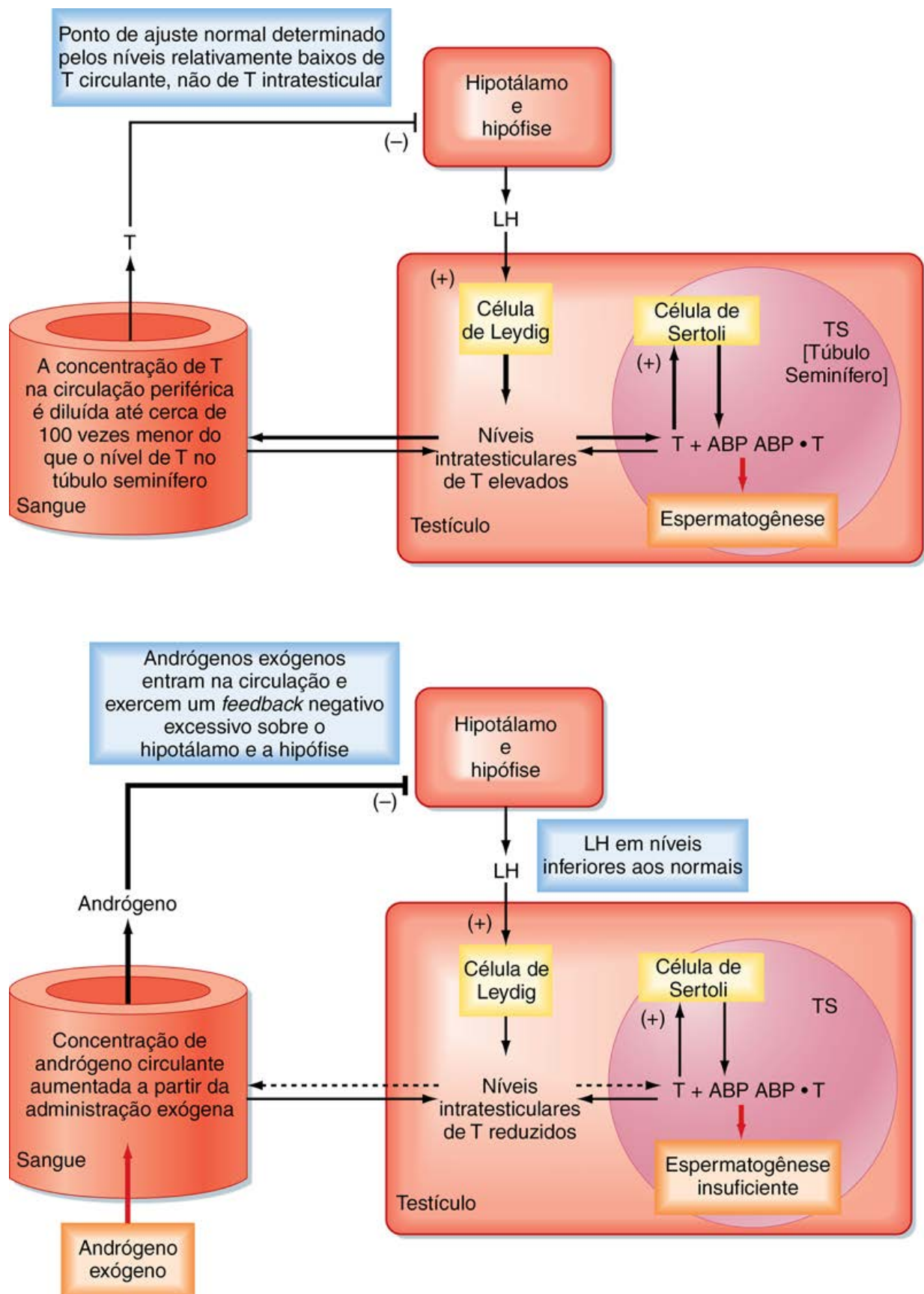


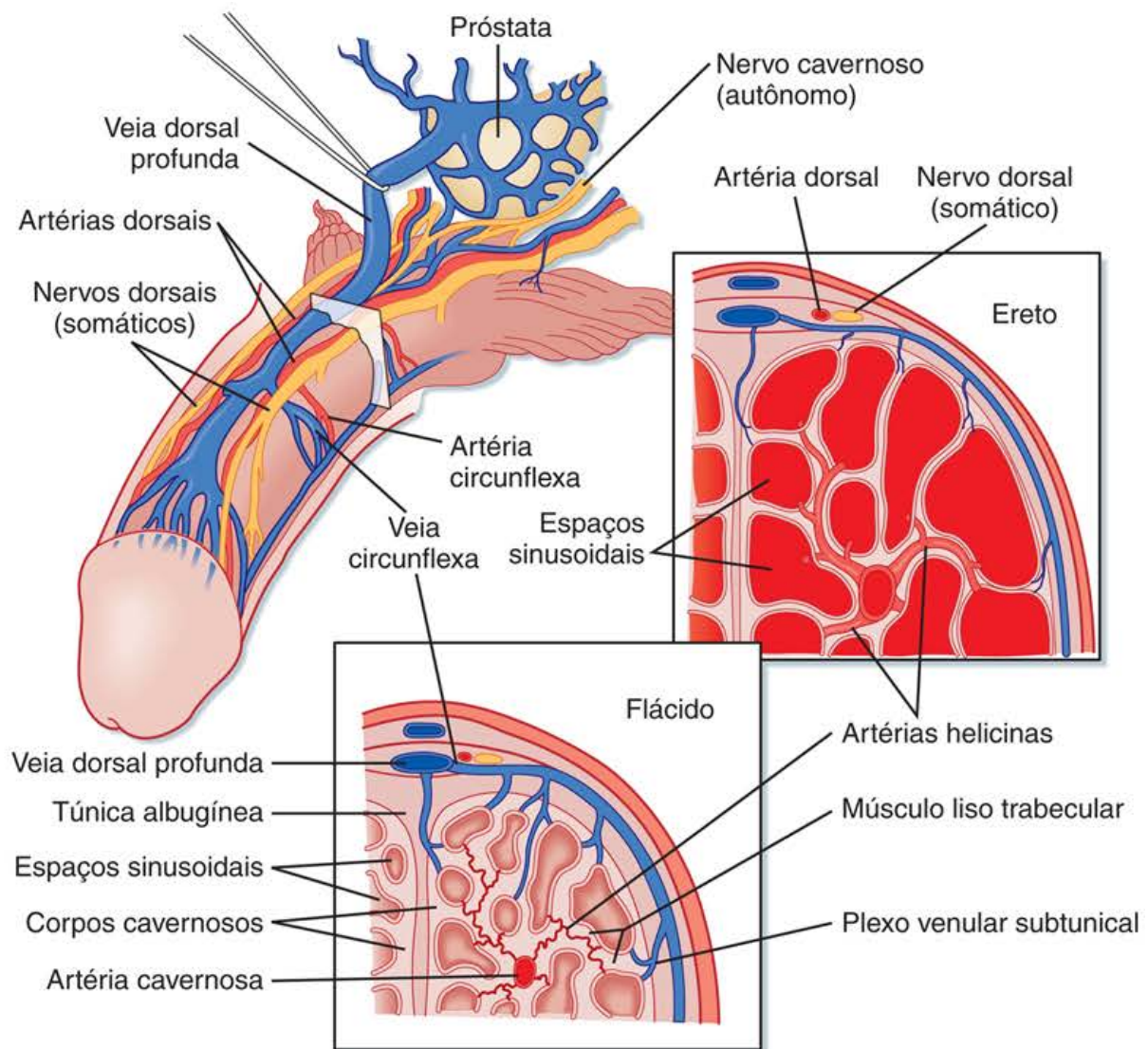
FIG. 44.11 A diferença entre as concentrações de testosterona intratesticular versus testosterona circulante e sua importância no eixo hipotalâmico-pituitário-testicular. Painel superior, ciclo de feedback em um homem adulto normal. Painel inferior, a administração de testosterona (ou um análogo androgênico) aumenta os níveis de testosterona (andrógeno) circulante, que, por sua vez, aumentam o feedback negativo sobre a liberação de LH. Os níveis de LH diminuídos diminuem a atividade das células de Leydig e a produção intratesticular de andrógeno. Níveis de testosterona intratesticular reduzidos resultam em produção de espermatozoides reduzida e podem causar infertilidade. (O ciclo de feedback da inibina foi omitido deste diagrama.) (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

O epitélio do epidídimo é secretor e adiciona numerosos componentes ao líquido seminal. Os espermatozoides que entram na cabeça do epidídimo são fracamente móveis, mas são fortemente unidirecionalmente móveis no momento em que saem da cauda. Os espermatozoides também são submetidos ao processo de descapitação, que envolve alterações na

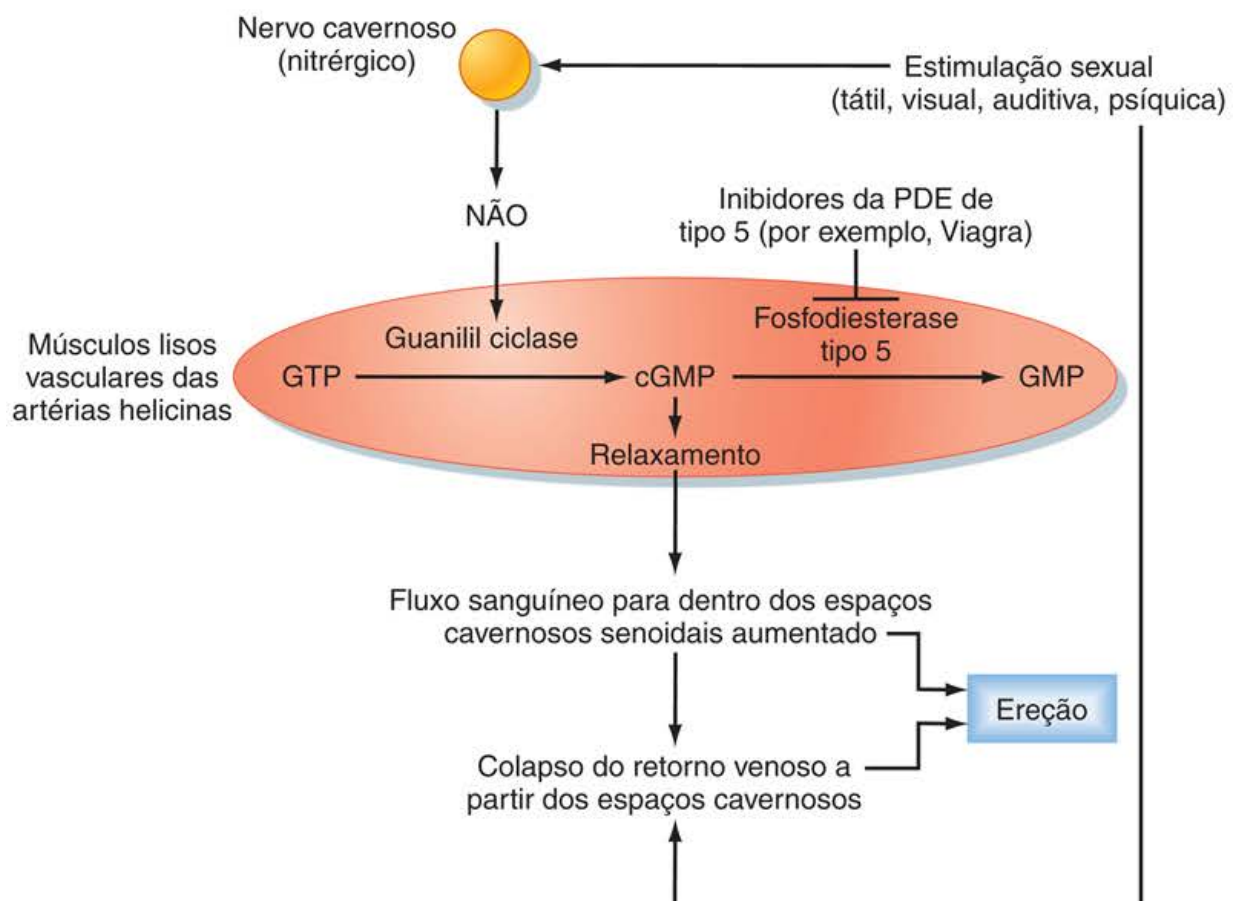
membrana celular para prevenir que os espermatozoides sofram a reação acrossômica antes do contato com um óvulo (ver mais adiante). O espermatozoide se torna capacitado pelo trato reprodutor feminino dentro do oviduto. A função do epidídimo é dependente dos complexos luminais testosterona-ABP provenientes dos túbulos seminíferos e da testosterona do sangue.

2. Armazenamento e emissão de espermatozoides. — Os espermatozoides são armazenados na cauda do epidídimo e no canal deferente durante vários meses sem perda de viabilidade. A principal função do canal deferente, além de fornecer um local de armazenamento, é propelir o espermatozoide durante a relação sexual dentro da uretra masculina.
O canal deferente possui uma musculatura muito espessa, que é ricamente innervado por nervos simpáticos. Normalmente, em resposta à repetida estimulação tátil do pênis durante o coito, os músculos do canal deferente recebem descargas de estímulo simpático, que causam contrações peristálticas.
O esvaziamento do conteúdo do canal deferente para a uretra prostática é chamado emissão. A emissão imediatamente precede a ejaculação, que é a propulsão do sêmen para fora da uretra masculina.
3. Produção e mistura dos espermatozoides com o conteúdo seminal. — Durante a emissão, a contração do canal deferente coincide com a contração das camadas musculares das duas glândulas sexuais acessórias, as vesículas seminais (direita e esquerda) e a próstata (que envolve a uretra prostática). Neste ponto, os espermatozoides se misturam com todos os componentes do sêmen. As vesículas seminais secretam aproximadamente 60% do volume. Essas glândulas são a principal fonte de frutose, um nutriente crítico para o espermatozoide. As vesículas seminais também secretam semenogelinas, que induzem a coagulação do sêmen imediatamente após a ejaculação. As secreções alcalinas da próstata, que constituem cerca de 30% do volume, são ricas em citrato, zinco, espermina e fosfatase ácida. O antígeno prostático específico (PSA) é uma serina protease que liquefaz o sêmen coagulado após alguns minutos. O PSA pode ser detectado no sangue sob condições de infecção prostática, hipertrofia prostática benigna e carcinoma prostático e é atualmente utilizado como um indicador da saúde da próstata. Os tampões predominantes no sêmen são o fosfato e o bicarbonato. Uma terceira glândula acessória, as glândulas bulbouretrais (também chamadas de glândulas de Cowper), se esvaziam na uretra peniana em resposta à excitação sexual antes da emissão e da ejaculação. Essa secreção é rica em muco, que lubrifica, limpa e tampona a uretra. O número médio de espermatozoides está entre 60 e 100 milhões/mL de sêmen. Homens com números de espermatozoides inferiores a 20 milhões/mL, menos de 50% de espermatozoides móveis ou menos de 60% espermatozoides com conformação normal são inférteis.
4. Ereção, penetração e ejaculação. — A emissão e a ejaculação ocorrem durante o coito em resposta a um arco reflexo que envolve a estimulação sensorial do pênis (através do nervo pudendo) seguida de estimulação motora simpática ao músculo liso do trato masculino e estimulação motora somática à musculatura associada à base do pênis. No entanto, para a relação sexual ocorrer, em primeiro lugar, o homem necessita atingir e manter uma ereção do pênis. O pênis evoluiu como um órgão intromitente projetado para separar as paredes da vagina, passar através do espaço potencial do lúmen vaginal e depositar sêmen na extremidade distal do lúmen vaginal próxima ao colo do útero. Este processo de inseminação interna pode ser realizado apenas se o pênis está endurecido do processo de ereção.

A ereção é um evento neurovascular. O pênis é composto de três corpos eréteis: dois corpos cavernosos e um corpo esponjoso (Fig. 44.12A). A uretra peniana atravessa o corpo esponjoso. Esses três corpos são compostos de tecido erétil — uma rede anastomosada de potenciais espaços cavernosos vasculares alinhados com endotélios contínuos dentro de um suporte de tecido conjuntivo frouxo. Durante o estado flácido, o fluxo sanguíneo para os espaços cavernosos é mínimo (Fig. 44.12A). Isso ocorre devido à vasoconstrição da vasculatura (chamadas artérias helicinas) e desvio do fluxo sanguíneo para longe dos espaços cavernosos. Em resposta à excitação sexual, os nervos cavernosos parassimpáticos que innervam o músculo liso vascular das artérias helicinas liberam óxido nítrico (NO). O NO ativa a guanilil ciclase, aumentando, assim, a guanosina monofosfato cíclica (cGMP), que diminui a $[Ca^{++}]$ intracelular e provoca relaxamento muscular (Fig. 44.12B). A vasodilatação permite que o sangue flua para dentro dos espaços cavernosos para induzir o ingurgitamento e a ereção. Ela também pressiona as veias do pênis e reduz a drenagem venosa (Fig. 44.12B).



A



Contração dos músculos
ao redor da base do pênis

B

FIG. 44.12 A, arranjo da vasculatura e do tecido cavernoso dentro do pênis. Durante o estado flácido, o fluxo sanguíneo para os espaços cavernosos é limitado pela contração das artérias helicinas. B, esquema dos eventos neurovasculares que levam à ereção peniana. (A, de Bhasun S et al. In: Larsen P et al [eds]. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003).

Na clínica

A incapacidade de atingir ou manter uma ereção é chamada disfunção erétil (DE) e é uma causa de infertilidade nos homens. Vários fatores podem levar à DE, incluindo a produção insuficiente de andrógeno; dano neurovascular (e.g., de diabetes melito, lesão da medula espinhal); dano estrutural ao pênis, períneo ou pelve; fatores psicogênicos (p. ex., depressão, ansiedade de desempenho); e medicações prescritas e drogas recreativas, incluindo álcool e tabaco. Um desenvolvimento importante no tratamento de algumas formas de disfunção erétil é o uso de inibidores seletivos da cGMP fosfodiesterase, que ajudam a manter uma ereção (Fig. 44.12B).

Andropausa

Não há andropausa distinta nos homens. No entanto, à medida que os homens envelhecem, a sensibilidade gonadal ao LH diminui e a produção de andrógeno cai. Quando isso ocorre, os níveis séricos de LH e FSH aumentam. Embora a produção de espermatozoides normalmente comece a diminuir após os 50 anos de idade, muitos homens podem manter a função reprodutiva e espermatogênese ao longo da vida.

O sistema reprodutor feminino

O sistema reprodutor feminino é composto pelas gônadas, chamadas ovários, e pelo trato reprodutor feminino, que inclui os ovidutos, o útero, o colo do útero, a vagina e a genitália externa.

O Ovário

O ovário está localizado dentro de uma dobra do peritônio, chamada de ligamento largo, geralmente próximo à parede lateral da cavidade pélvica (Fig. 44.13). Como o ovário se estende para dentro da cavidade peritoneal, os óvulos ovulados residem brevemente dentro da cavidade peritoneal antes de serem capturados pelos ovidutos.

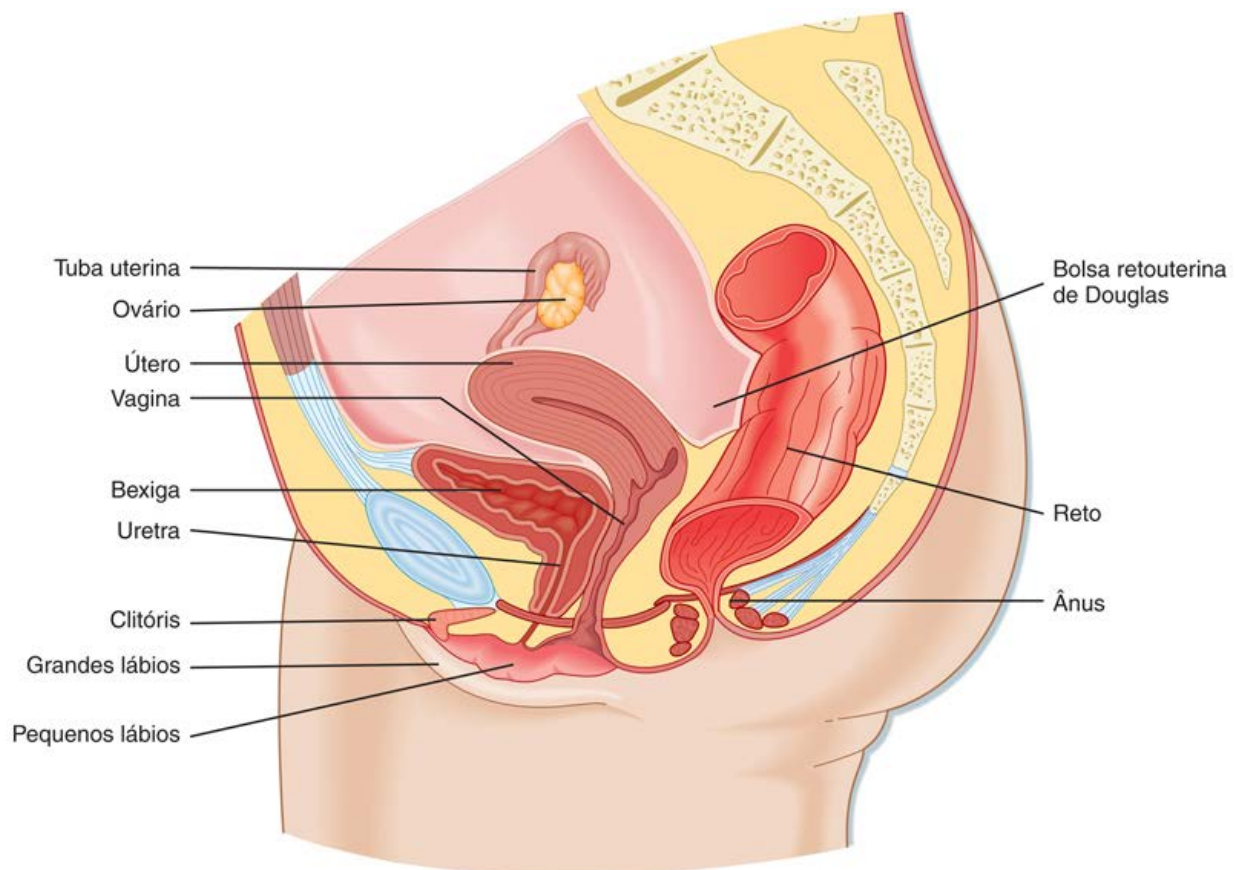


FIG. 44.13 Anatomia do sistema reprodutor feminino. (Modificado de Drake RL et al., Grey's Anatomy for Students, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005).

O ovário é dividido em um córtex externo e uma medula interna (Fig. 44.14). Os elementos neurovasculares inervam a medula do ovário. O córtex do ovário é composto por um estroma densamente celular. Dentro desse estroma residem os folículos ovarianos (Fig. 44.14, F), que contêm um ovócito primário circundado por células foliculares. O córtex é coberto por uma cápsula de tecido conjuntivo, a túnica albugínea, e uma camada de epitélio simples constituído por células epiteliais da superfície do ovário. Não há ductos surgindo do ovário para transportar seus gametas para o trato reprodutor. Assim, o processo de ovulação envolve um evento inflamatório que rompe a parede do ovário. Após a ovulação, as células epiteliais da superfície do ovário se dividem rapidamente para reparar a parede. A maioria dos cânceres de ovário se origina deste epitélio altamente proliferativo.

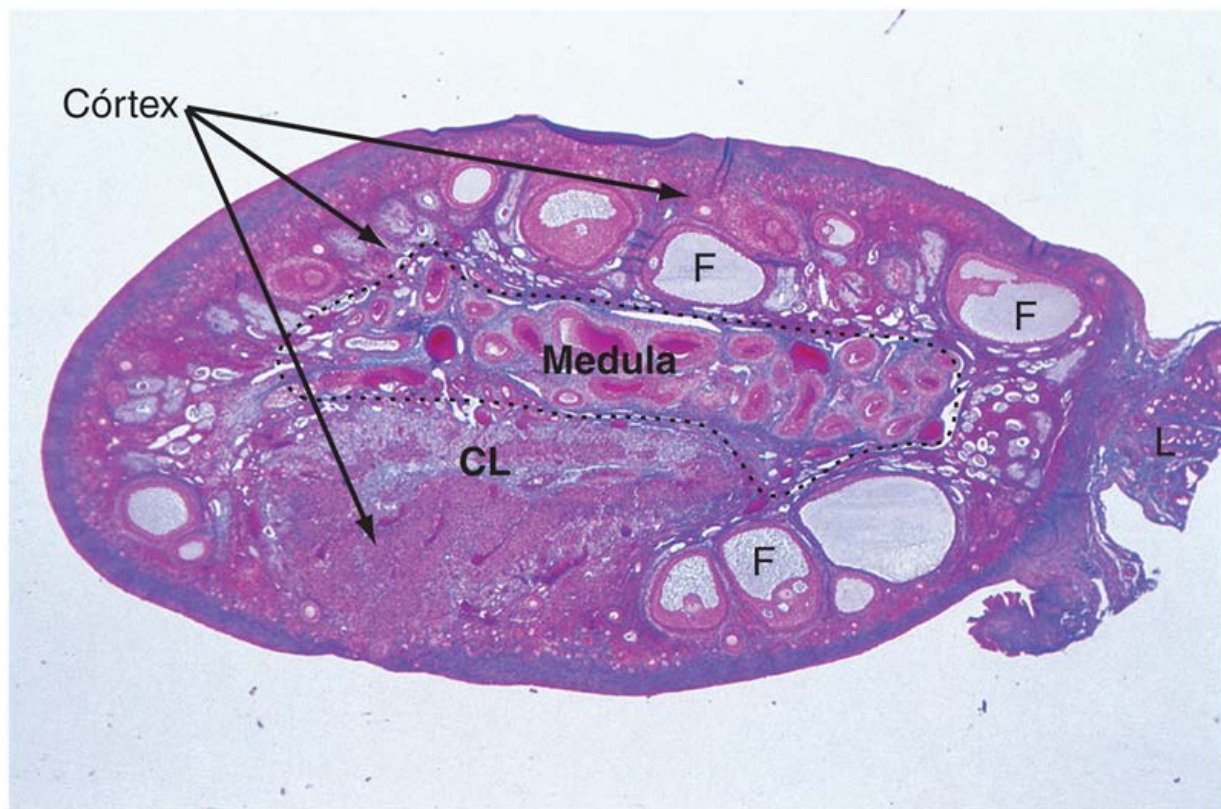


FIG. 44.14 Histologia do ovário. CL, corpo lúteo; F, folículo. (Modificado de Young B et al. Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006).

Crescimento, Desenvolvimento e Função do Folículo Ovariano

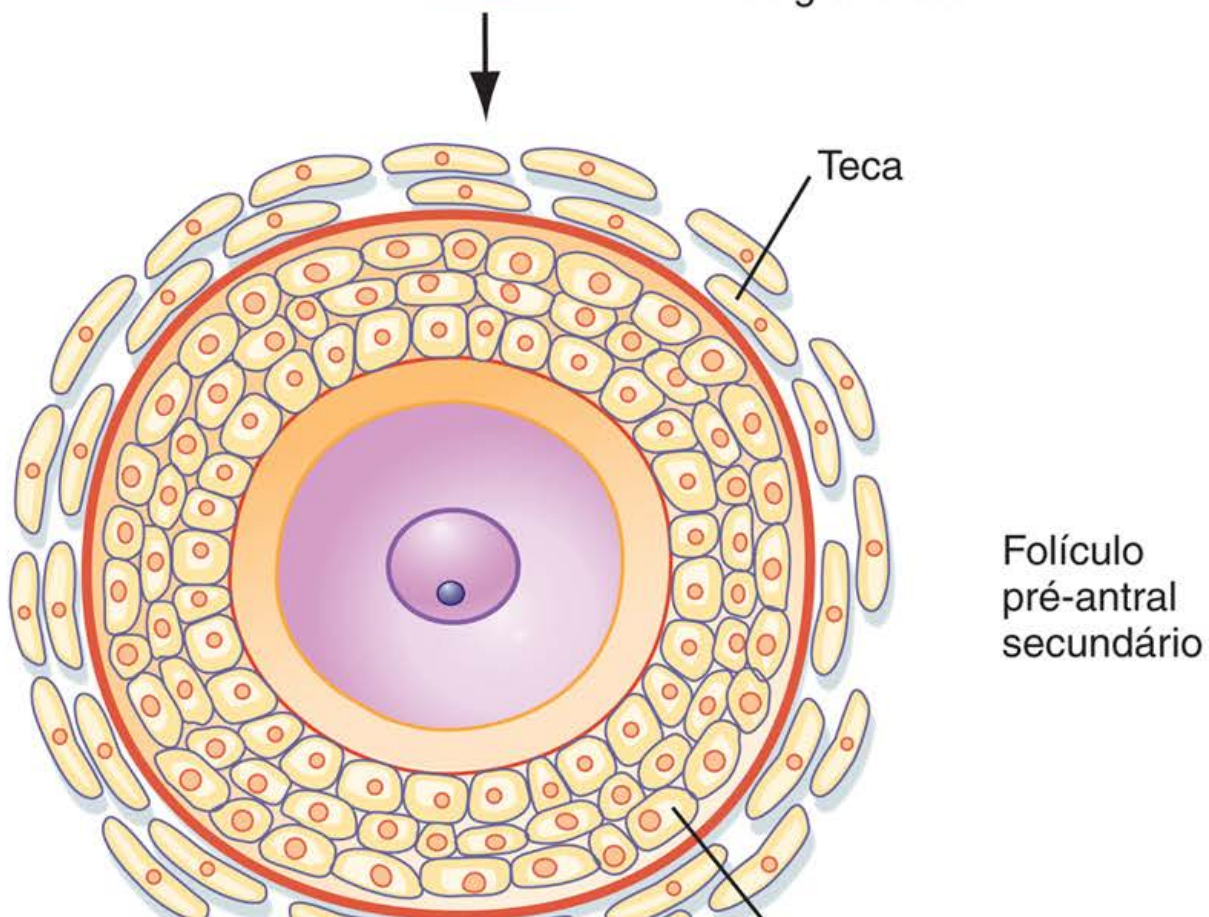
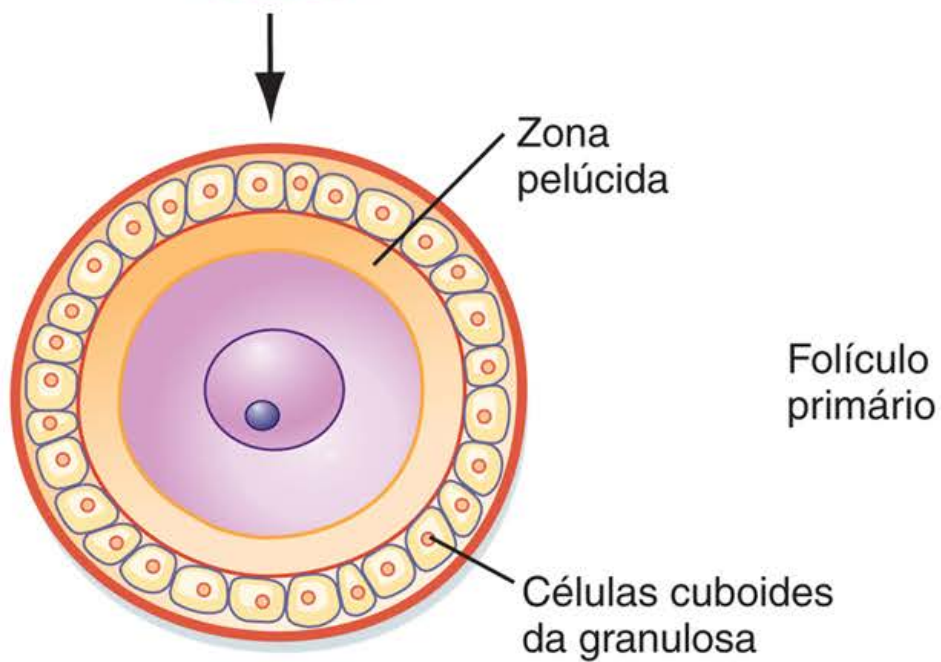
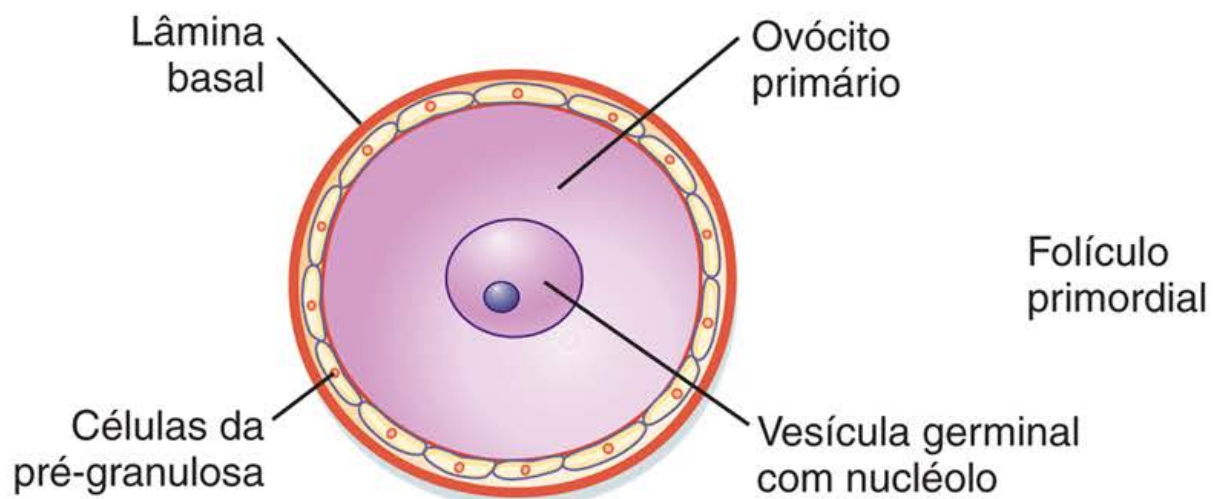
O folículo ovariano é a unidade funcional do ovário e desempenha funções gametogênicas e endócrinas. Uma secção histológica do ovário de uma mulher em ciclo pré-menopausa contém estruturas foliculares em vários diferentes estágios de desenvolvimento. A história de vida de um folículo pode ser dividida nas seguintes etapas:

1. folículo primordial em repouso
2. folículo pré-antral (primário e secundário) em crescimento
3. folículo antral (terciário) em crescimento
4. folículo dominante (pré-ovulatório, graafiano)
5. folículo dominante no período periovulatório
6. corpo lúteo (da menstruação ou da gestação)
7. folículos atresícos

Folículo Primordial em Repouso

Crescimento e Estrutura

Os folículos primordiais em repouso (Fig. 44.15) representam a estrutura folicular mais antiga e mais simples do ovário. Os folículos primordiais aparecem durante a metade da gestação através da interação dos gametas e das células somáticas. As células germinativas primordiais que migraram para a gônada continuam a se dividir mitoticamente como ovogônias até o quinto mês de gestação em humanos. Nesse ponto, os aproximadamente sete milhões de ovogônias entram no processo de meiose e se tornam ovócitos primários. Durante esse tempo, os ovócitos primários ficam circundados por um epitélio simples de células foliculares somáticas, criando, assim, os folículos primordiais (Fig. 44.15). As células foliculares estabelecem junções comunicantes entre si e o ovócito. As próprias células foliculares representam um verdadeiro epitélio avascular circundado por uma lâmina basal. Semelhante às interações célula de Sertoli-espermatozoide, uma subpopulação de células da granulosa permanece intimamente ligada aos ovócitos ao longo de seu desenvolvimento. As células da granulosa fornecem nutrientes tais como aminoácidos, ácidos nucleicos e piruvato para suportar a maturação do ovócito.





Células estratificadas da granulosa

FIG. 44.15 Desenvolvimento de um folículo primordial até um folículo pré-antral secundário. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed., Philadelphia: Mosby, 2013).

Os folículos primordiais representam a reserva ovariana dos folículos (Fig. 44.16). A reserva é reduzida de um número inicial de cerca de sete milhões para menos de 300.000 folículos na maturidade reprodutiva. Desses, uma mulher ovulará cerca de 450 entre a menarca (primeiro ciclo menstrual) e a menopausa (cessação dos ciclos menstruais). Na menopausa, restam menos de 1000 folículos primordiais no ovário.

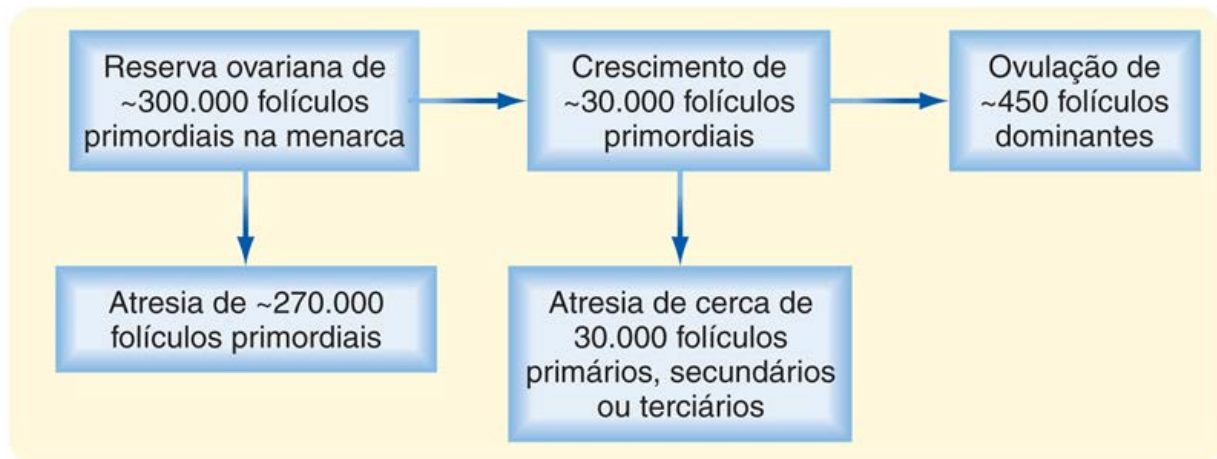


FIG. 44.16 Destino dos folículos ovarianos. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed., Philadelphia: Mosby, 2013).

Os folículos primordiais são perdidos principalmente por morte como resultado da atresia folicular. Entretanto, um pequeno subconjunto de folículos primordiais entrará em crescimento folicular em ondas. Como a reserva folicular ovariana representa um número fixo finito, a taxa na qual os folículos primordiais em repouso morrem ou começam a se desenvolver (ou ambos) determinarão a vida reprodutiva de uma mulher. A idade no início da menopausa tem um forte componente genético, mas também é influenciada por fatores ambientais. Por exemplo, o fumo diminui significativamente a reserva ovariana. Uma taxa excessivamente rápida de atresia ou desenvolvimento esgotará a reserva e dará origem à insuficiência ovariana prematura.

As gonadotrofinas hipofisárias mantêm uma reserva ovariana normal promovendo a saúde geral do ovário.

No entanto, a taxa na qual os folículos primordiais em repouso entram no processo de crescimento parece ser independente das gonadotrofinas hipofisárias. A decisão de um folículo em repouso entrar na fase inicial de crescimento é principalmente dependente de fatores parácrinos intraovarianos produzidos tanto pelas células foliculares como pelos ovócitos.

O Gameta

Nos folículos primordiais, o gameta é derivado da ovogônia que entrou na primeira divisão meiótica; tais ovogônias são conhecidas como ovócitos primários. Os ovócitos primários progridem durante a maior parte da prófase da primeira divisão meiótica (denominada prófase I) durante um período de duas semanas e, então, param no estágio de diplóteno. Esse estágio é caracterizado pela descondensação da cromatina, que apoia a transcrição necessária para a maturação do ovócito. A parada meiótica nesta fase, que pode durar até 50 anos, parece se dever à “incompetência maturacional”, ou à falta de proteínas do ciclo celular necessárias para apoiar a conclusão da meiose. O núcleo do ovócito, chamado vesícula germinal, permanece intacto nesta fase.

Folículos Pré-antrais em Crescimento

Crescimento e Estrutura

O primeiro estágio do crescimento folicular é o pré-antral, que se refere ao desenvolvimento que ocorre antes da formação de uma cavidade antral cheia de líquido. Um dos primeiros sinais visíveis do crescimento do folículo é o aparecimento de células cuboides da granulosa. Neste ponto, o folículo é conhecido como um folículo primário (Fig. 44.15). À medida que as células da granulosa proliferam, formam um epitélio multicamadas (i.e., estratificado) ao redor do ovócito. Nesta fase, o folículo é conhecido como um folículo secundário (Fig. 44.15).

Uma vez que um folículo secundário adquire de três a seis camadas de células da granulosa, ele secreta fatores parácrinos que induzem as células estromais próximas a se diferenciarem em células tecais epitelioides. As células tecais formam uma camada achatada de células ao redor do folículo. Uma vez formada uma camada tecal, o folículo é chamado de folículo pré-

antral maduro (Fig. 44.15). Nos seres humanos, esse processo dura vários meses para que um folículo primário atinja o estágio pré-antral maduro.

O desenvolvimento folicular está associado a um movimento do córtex interno para dentro do folículo do córtex externo, mais próximo da vasculatura da medula ovariana. Os folículos liberam fatores angiogênicos que induzem o desenvolvimento de uma a duas arteríolas que formam uma coroa vascular ao redor do folículo.

O Gameta

Durante o estágio pré-antral, o ovócito começa a crescer e produzir proteínas celulares e secretadas. O ovócito inicia a secreção das glicoproteínas da matriz extracelular ZP1, ZP2 e ZP3, que formam a zona pelúcida (Fig. 44.15). A zona pelúcida aumenta de espessura e fornece um local de ligação específico para o espermatozoide durante a fecundação (consulte Gestação). É importante notar que as células da granulosa e o ovócito mantêm contato de junção comunicante através de projeções celulares através da zona pelúcida. O ovócito também continua a secretar fatores parácrinos que regulam o crescimento e a diferenciação das células foliculares.

Função Endócrina

As células da Granulosa expressam o receptor de FSH durante esse período, mas são primariamente dependentes de fatores do ovócito para crescer. Elas não produzem hormônios ovarianos nesse estágio inicial do desenvolvimento folicular. As células tecaís recém-adquiridas são análogas às células de Leydig testiculares, na medida em que residem fora das células “enfermeiras” epiteliais, expressam o receptor de LH e produzem andrógenos. A principal diferença entre as células de Leydig e as células tecaís é que as células tecaís não expressam altos níveis de 17 β -HSD. Assim, o principal produto das células tecaís é a androstenediona em oposição à testosterona. A produção de androstenediona neste estágio é mínima.

Crescimento dos Folículos antrais

Crescimento e Estrutura

Os folículos pré-antrais maduros se desenvolvem em folículos antrais precoces (Fig. 44.17) durante um período de cerca de 25 dias, durante o qual crescem de um diâmetro de cerca de 0,1 mm até um diâmetro de 0,2 mm. Uma vez que o epitélio da granulosa aumenta para seis a sete camadas, espaços cheios de líquido aparecem entre as células e coalescem dentro do antro. Durante um período de cerca de 45 dias, essa onda de pequenos folículos antrais continuará a crescer até grandes folículos antrais recrutáveis de 2 a 5 mm de diâmetro. Esse período de crescimento é caracterizado por um aumento de cerca de 100 vezes nas células da granulosa (de cerca de 10.000 até 1.000.000 de células). É também caracterizado pelo inchaço da cavidade antral, que divide cada vez mais as células da granulosa em duas populações discretas: células murais da granulosa e células do cumulus (Fig. 44.17).

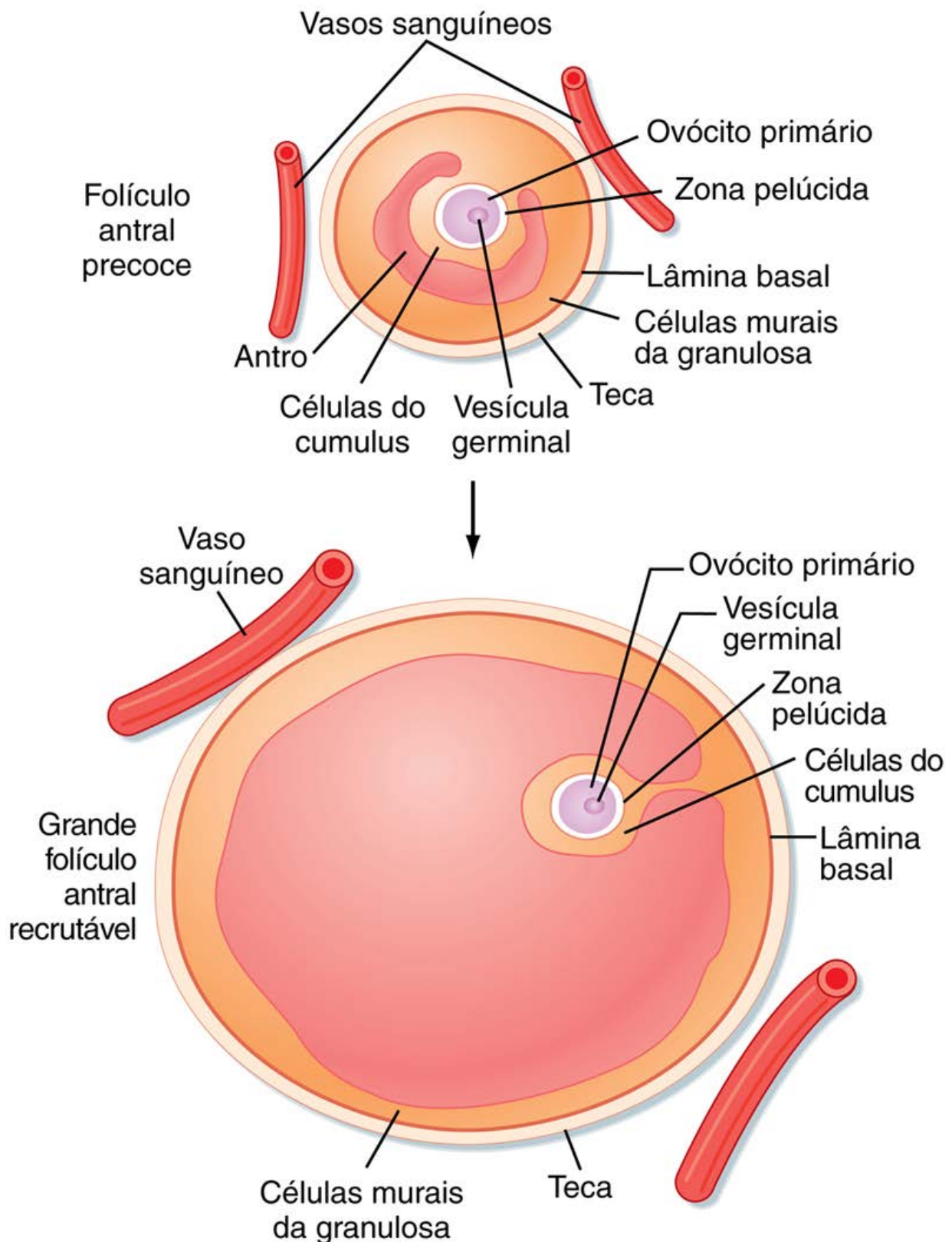


FIG. 44.17 Desenvolvimento de um folículo antral precoce em um folículo pré-ovulatório maduro. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2013).

As células murais da granulosa (também chamadas de estrato granuloso) formam a parede externa do folículo. A camada basal é aderente à lâmina basal e em grande proximidade com as camadas tecais externas. As células murais da granulosa se tornam altamente esteroidogênicas e permanecem no ovário após a ovulação para se diferenciarem no corpo lúteo.

As células do cumulus são as células internas que circundam o ovócito (elas também são conhecidas como cumulus oophorus e corona radiata). A camada mais interna das células do cumulus mantém as junções comunicantes e de aderência com o ovócito. As células do cumulus são liberadas com o ovócito (coletivamente conhecidos como complexo cumulus-ovócito) durante o processo de ovulação. As células do cumulus são cruciais para a capacidade da extremidade fimbriada do oviduto “capturar” e mover o ovócito por um mecanismo de transporte ciliar ao longo do comprimento do oviduto até o local da fertilização (consulte Gestação).

Os folículos antrais precoces são dependentes do FSH hipofisário para o crescimento normal. Os grandes folículos antrais se tornam altamente dependentes do FSH hipofisário para seu crescimento e manutenção de sua viabilidade. Conforme discutido mais adiante, os folículos de 2 a 5 mm são recrutados para entrar em uma fase de crescimento rápido através do aumento transitório do FSH que ocorre no final do ciclo menstrual anterior.

O Gameta

O ovócito cresce rapidamente nos estágios iniciais dos folículos antrais; o crescimento então desacelera nos folículos maiores. Durante o estágio antral, o ovócito sintetiza quantidades suficientes de componentes do ciclo celular, tornando-se competente para completar a meiose I na ovulação. (Observe que o óvulo humano para após a ovulação em um segundo ponto, a metáfase II, até ser fertilizado pelo espermatozoide). Assim, nos folículos primários e secundários precoces, o ovócito não é capaz de completar a meiose I devido à escassez de proteínas associadas à meiose específicas. No entanto, folículos antrais maiores ganham competência meiótica, mas ainda mantêm a parada meiótica até o aumento do LH da metade do ciclo. A parada meiótica é alcançada pela manutenção de níveis elevados de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) no ovócito maduro (Fig. 44.18 e 44.19). O receptor GPR3 acoplado à proteína Gs, constitutivamente ativo (i.e., não necessitando de um ligante) mantém o cAMP elevado. A fosfodiesterase PDE3A específica do ovócito degrada o AMPc para AMP inativo. Antes do aumento do LH, a PDE3A é inibida pelo cGMP, que é produzido dentro das células cumulus e da granulosa e entra no ovócito através das junções comunicantes.

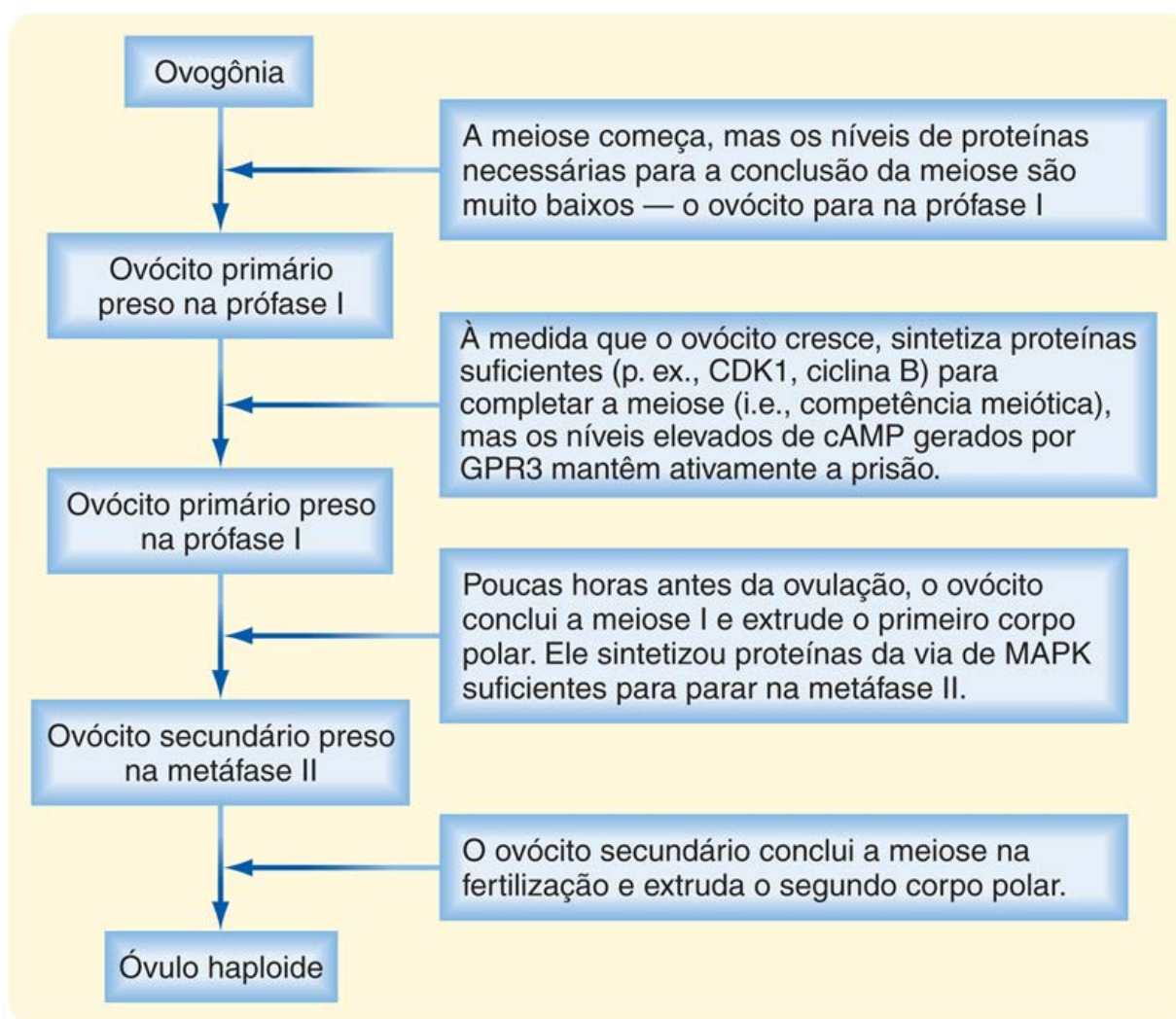


FIG. 44.18 Eventos envolvidos na parada meiótica e maturação do ovócito. MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2013).

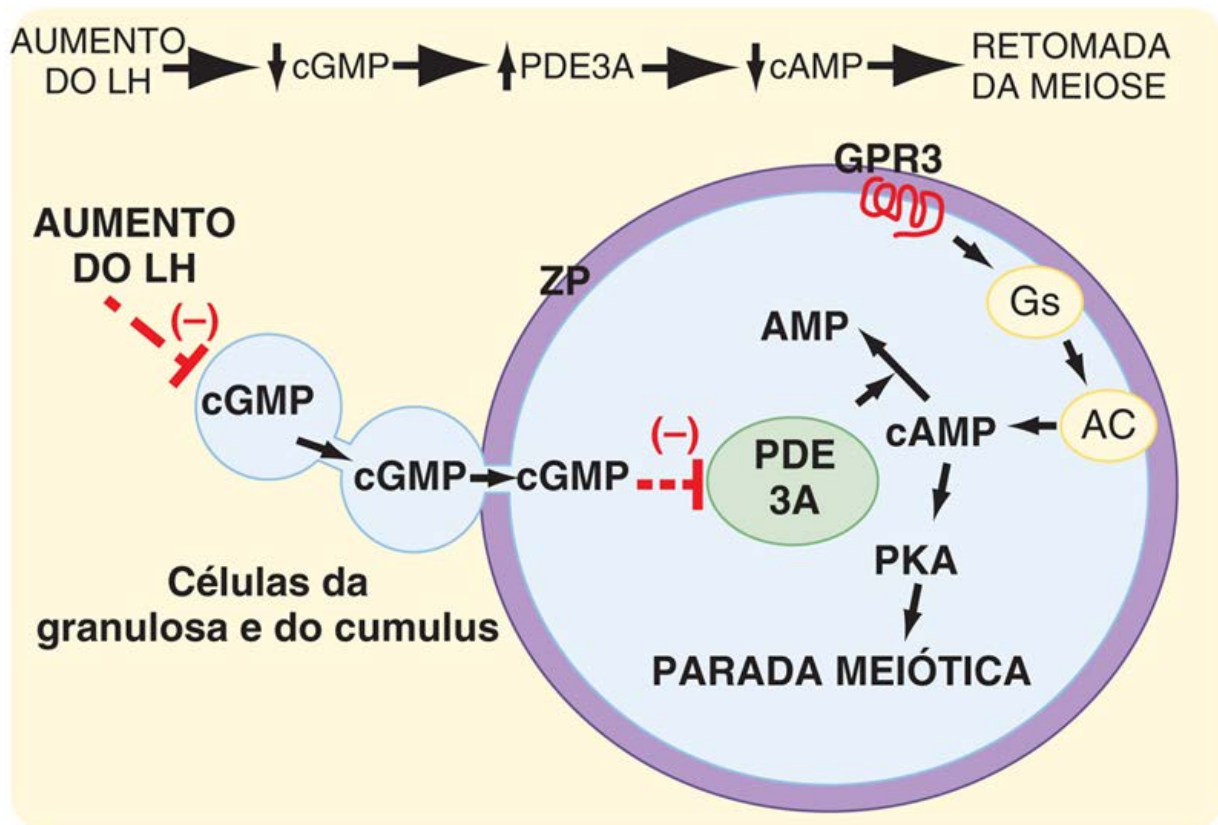


FIG. 44.19 Modelo de como o aumento do LH leva à retomada da meiose. PDE, fosfodiesterase.

Função Endócrina

As células tecais dos grandes folículos antrais produzem quantidades significativas de androstenediona e menos testosterona. Os andrógenos são convertidos em estradiol-17 β pelas células da granulosa (Fig. 44.20). Nesta fase, o FSH estimula a proliferação de células da granulosa e induz a expressão de CYP19 (aromatase) necessária para a síntese de estrógeno. Além disso, as células murais da granulosa dos grandes folículos antrais produzem quantidades crescentes de inibina durante a fase folicular inicial. Baixos níveis de estrógeno e inibina retroalimentam negativamente a secreção de FSH contribuindo, desse modo, para a seleção do folículo com mais células responsivas ao FSH.

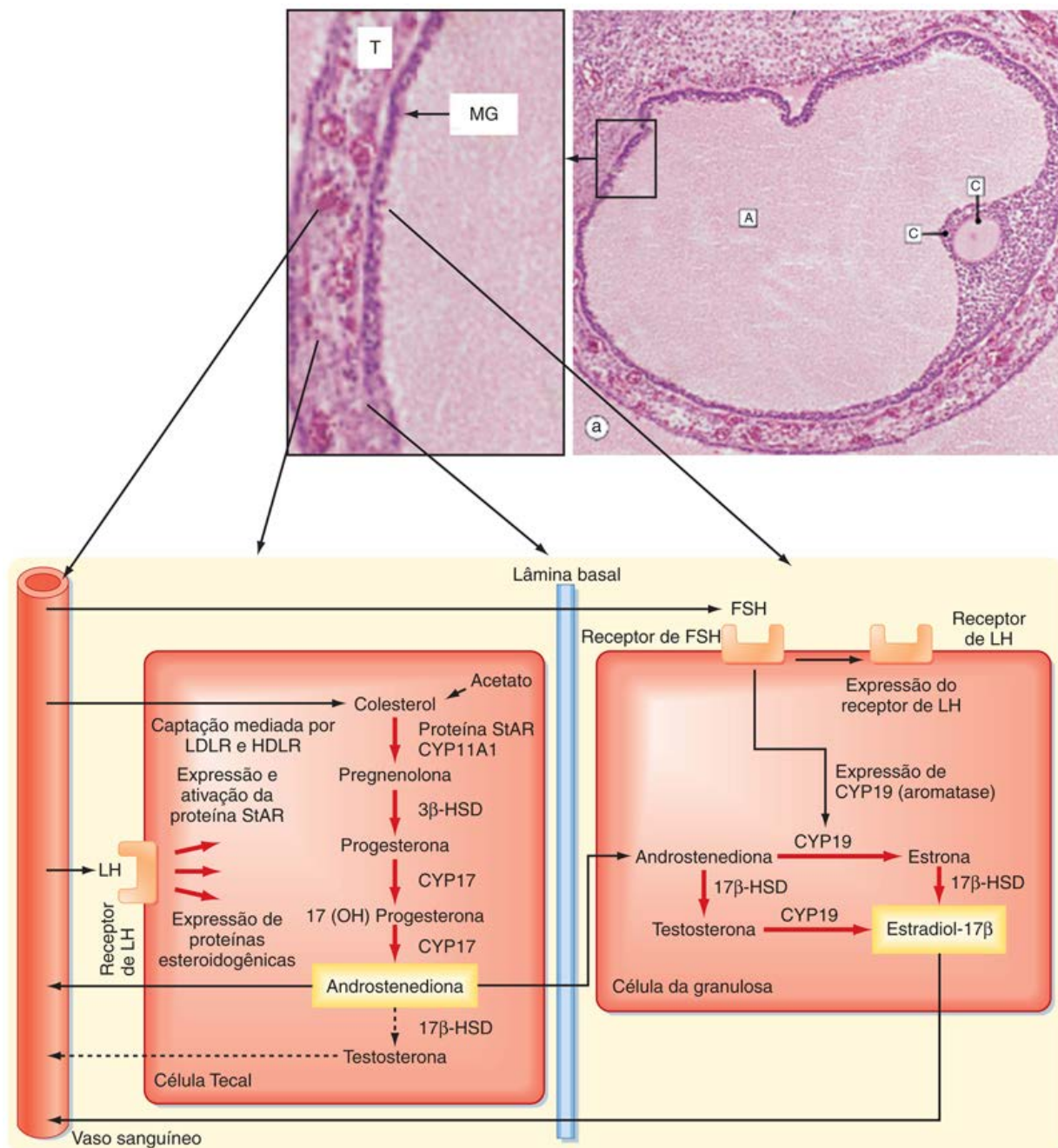


FIG. 44.20 Modelo de duas células para esteroidogênese no folículo dominante. Painel superior: MG, mural da granulosa; T, teca. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2013).

Folículo Dominante

Crescimento e Estrutura

Conforme já discutido, no final de um ciclo menstrual prévio, uma safra de grandes folículos antrais (2-5 mm) (Fig. 44.17) é recrutada por um aumento no FSH para iniciar o rápido desenvolvimento dependente de gonadotrofina. O número total de folículos recrutados em ambos os ovários pode ser tão alto como 20 em uma mulher mais jovem (<33 anos de idade), mas diminui rapidamente em idades mais avançadas. O número de folículos recrutados é reduzido para a cota de ovulação (um em humanos) pelo processo de seleção. À medida que os níveis de FSH diminuem, os folículos em crescimento rápido sofrem progressivamente atresia até que reste um folículo. Geralmente, o maior folículo com mais receptores de FSH da safra recrutada se torna o folículo dominante. A seleção ocorre durante a fase folicular inicial. Na metade do ciclo, o folículo dominante se torna um grande folículo pré-ovulatório que possui 20 mm de diâmetro e contém cerca de 50 milhões de células da granulosa pelo aumento da gonadotrofina na metade do ciclo.

O Gameta

O ovócito é competente para concluir a meiose I, mas permanece parado no folículo dominante até o aumento de LH. O crescimento do ovócito continua, mas a uma taxa mais lenta até que o ovócito atinja um diâmetro de cerca de 140 µm por ovulação (i.e., ≈20 vezes o diâmetro de um eritrócito).

Função Endócrina

O folículo recém-selecionado emerge como uma significativa “glândula” esteroidogênica. A esteroidogênese ovariana requer células tecais e da granulosa. Conforme discutido anteriormente, as células tecais (Fig. 44.20, T) expressam receptores de LH e produzem principalmente androstenediona. Os níveis basais de LH estimulam a expressão de enzimas esteroidogênicas nas células tecais. As células tecais são ricamente vascularizadas e, portanto, têm acesso ao colesterol dentro das lipoproteínas LDL e HDL. O LH promove a expressão do receptor de LDL e do receptor de HDL (SR-B1), que importam colesterol. O LH também aumenta a expressão de CYP11A1 (enzima de clivagem da cadeia lateral), 3 β -HSD e CYP17 com atividade de 17-hidroxilase e atividade de 17,20-liase. Os andrógenos (principalmente androstenediona, mas também alguma testosterona) liberados da teca se difundem para as células murais da granulosa ou entram na vasculatura que envolve o folículo.

As células murais da granulosa (Fig. 44.20, MG) do folículo selecionado possuem um número elevado de receptores de FSH e são muito sensíveis ao FSH, que aumenta a expressão gênica e a atividade da CYP19 (aromatase). CYP19 converte androstenediona no fraco estrógeno estrona e converte testosterona no potente estrógeno estradiol-17 β . As células da granulosa expressam isoformas ativadoras de 17 β -HSD, que converte a estrona menos ativa em estradiol-17 β altamente ativo. Além disso, o FSH induz expressão da inibina B durante a fase folicular.

É importante notar que o FSH também induz a expressão de receptores de LH em células murais da granulosa durante a segunda metade da fase folicular (Fig. 44.20). Assim, as células murais da granulosa adquirem a capacidade de responder ao LH, o que permite que essas células mantenham níveis elevados de CYP19 em face da diminuição dos níveis de FSH. A aquisição de receptores de LH também garante que as células murais da granulosa respondam ao aumento de LH.

O Folículo Dominante Durante o Período Periovulatório

O período periovulatório é definido como o tempo desde o início do aumento do LH até à expulsão do complexo cumulus-ovócito para fora do ovário (i.e., ovulação). Esse processo dura de 32 a 36 horas nas mulheres. Começando ao mesmo tempo e sobreposto ao processo de ovulação, ocorre uma mudança na função esteroidogênica das células tecais e murais da granulosa. Esse processo é chamado de luteinização e culmina na formação de um corpo lúteo capaz de produzir grandes quantidades de progesterona, juntamente com estrógeno, alguns dias após a ovulação. Assim, o aumento de LH induz o início de processos complexos durante o período periovulatório, que completam a função gametogênica do ovário durante um determinado mês e alteram a função endócrina para preparar o aparelho reprodutor feminino para a implantação e a gestação.

Crescimento e Estrutura

O aumento de LH induz alterações estruturais dramáticas no folículo dominante, que envolvem sua ruptura, a ovulação do complexo cumulus-ovócito e a biogênese de uma nova estrutura chamada corpo lúteo das células tecais e murais da granulosa restantes. Grandes alterações estruturais ocorrem durante esta transição:

1. Antes da ovulação, o grande folículo pré-ovulatório pressiona a superfície ovariana e gera uma protuberância mal vascularizada da parede ovariana chamada estigma. O aumento de LH induz a liberação de citocinas inflamatórias e enzimas hidrolíticas das células tecais e da granulosa. Esses componentes secretados levam à ruptura da parede do folículo, da túnica albugínea e do epitélio superficial na vizinhança do estigma (Fig. 44.21). No final desse processo, a cavidade antral se torna contínua com a cavidade peritoneal.
2. A ligação das células do cumulus às células murais da granulosa degenera, e o complexo cumulus-ovócito se torna livremente flutuante dentro da cavidade antral (Fig. 44.21). As células do cumulus também respondem ao aumento de LH secretando ácido hialurônico e outros componentes da matriz extracelular. Essas substâncias aumentam o complexo cumulus-ovócito, um processo chamado expansão do cumulus (Fig. 44.21). Esse complexo cumulus-ovócito aumentado é mais facilmente capturado e transportado pelo oviduto. O cumulus expandido também torna o complexo cúmulo-ovócito mais fácil de ser encontrado pelos espermatozoides. O espermatozoide expressa uma hialuronidase de membrana que lhes permite penetrar no cumulus expandido. O complexo cumulus-ovócito é liberado através do estigma rompido por meio de um processo relativamente lento.
3. A lâmina basal das células murais da granulosa é quebrada de modo que os vasos sanguíneos e as células tecais externas possam penetrar nas células da granulosa. As células da granulosa secretam fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a angiopoietina 2 e o fator de crescimento básico do fibroblasto (bFGF), o que aumenta significativamente o suprimento de sangue para o novo corpo lúteo.

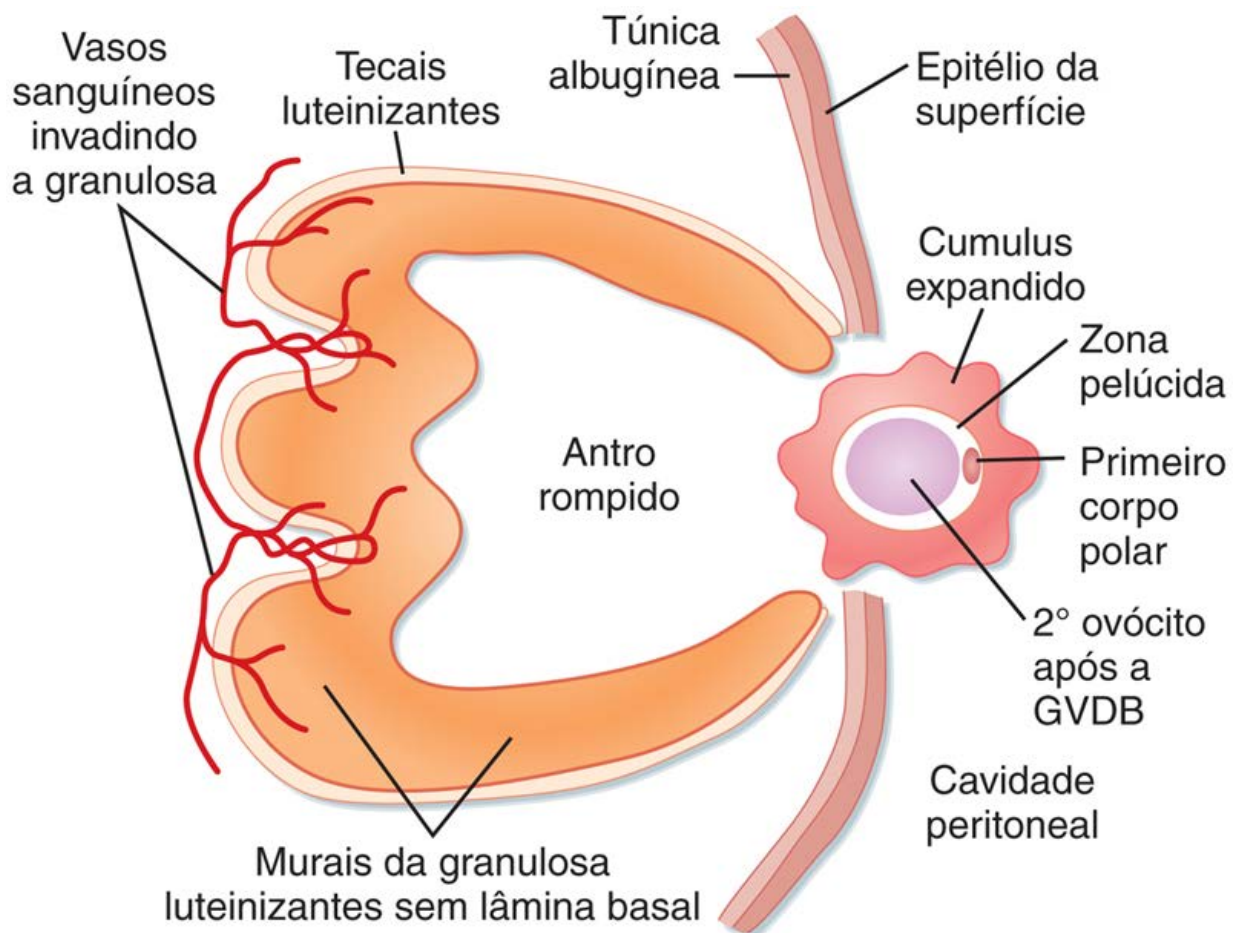


FIG. 44.21 Ovulação. GVDB, ruptura das vesículas germinativas. (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2013).

O Gameta

Antes da ovulação, o ovócito primário é competente para concluir a meiose, mas esta é interrompida na prófase I (Fig. 44.18). O aumento de LH inibe a produção de cGMP pelas células da granulosa e do cumulus, removendo, assim, a inibição da PDE3A específica do ovócito. A PDE3A prossegue para degradar o AMPc para AMP inativo, removendo, assim, a interrupção da progressão meiótica. O ovócito então progride para a metáfase II e, subsequentemente, para na metáfase II até a fecundação.

Função Endócrina

Tanto as células tecais como as da granulosa mural expressam receptores de LH no momento do aumento de LH. O aumento de LH induz a diferenciação das células da granulosa — um processo que continua por vários dias após a ovulação. Durante o período periovulatório, o aumento de LH induz as seguintes alterações na atividade esteroidogênica das células murais da granulosa (que agora se transformam em células luteínicas da granulosa).

1. Inibição transitória da expressão de CYP19 e consequentemente da produção de estrógeno. — O rápido declínio do estrogênio ajuda a desativar o feedback positivo sobre a secreção de LH.
2. Ruptura da lâmina basal e vascularização das células da granulosa. — Isso torna o colesterol LDL e o HDL acessíveis para essas células para a esteroidogênese. O aumento de LH também aumenta a expressão do receptor de LDL e do receptor de HDL (SR-BI) nas células de granulosa.
3. Início da expressão da proteína StAR, CYP11A1 (enzima de clivagem da cadeia lateral) e β -HSD (Fig. 44.22). — A expressão dessas enzimas é fundamental para o início da produção de níveis elevados de progesterona por essas células. Conforme discutido mais adiante, a síntese elevada de progesterona é absolutamente necessária para a manutenção da gestação. Uma vez que a atividade da CYP17, em especial a sua função de 17,20-liase, está ausente nas células luteínicas da granulosa, a progesterona não é metabolizada para outro esteroide, mas sai das células e entra na circulação.

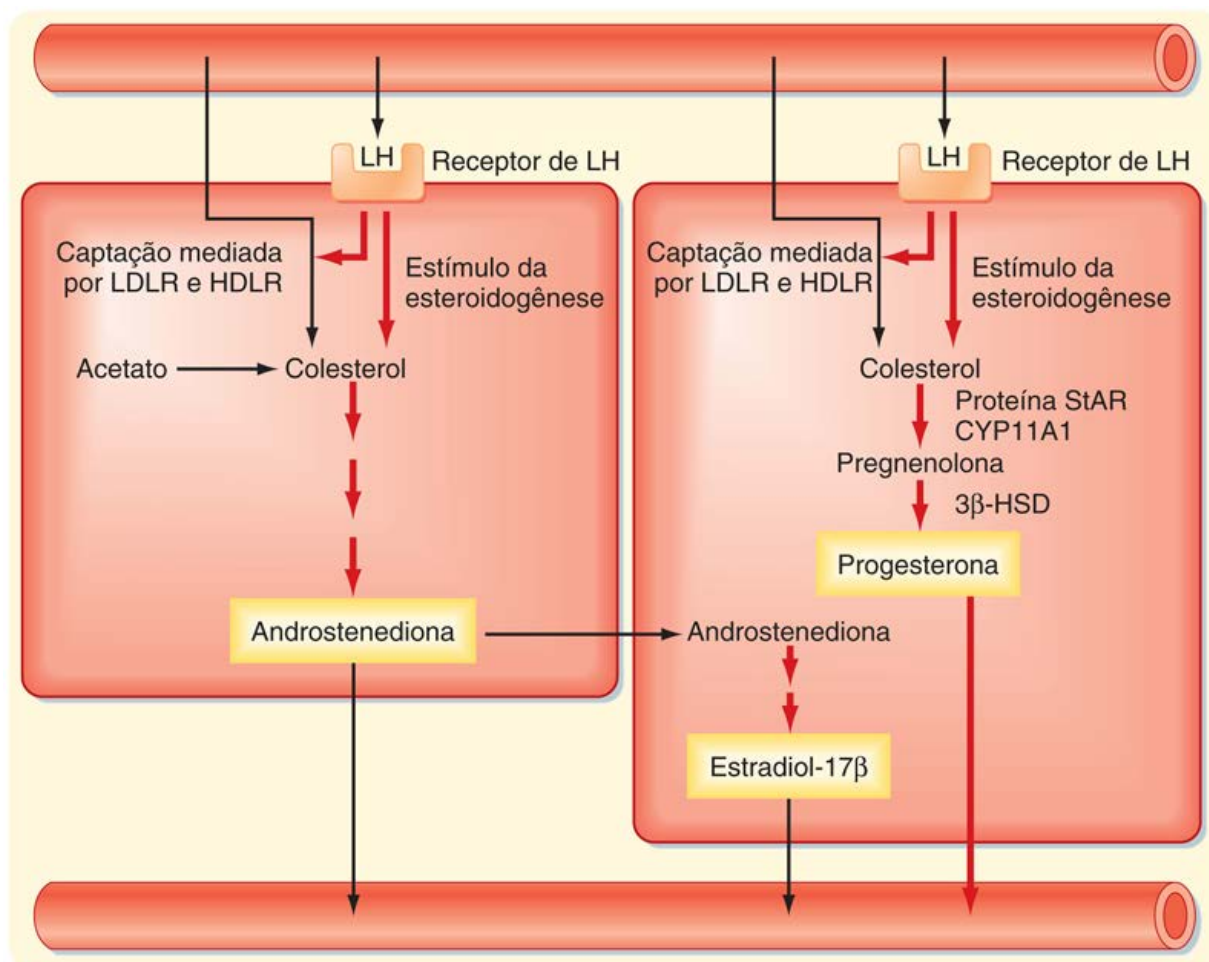


FIG. 44.22 Vias esteroidogênicas no corpo lúteo (Modificado de White BA, Porterfield SP, Endocrine Physiology, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2013).

O Corpo Lúteo

Crescimento e Estrutura

Após a ovulação, o remanescente da cavidade antral se enche de sangue dos vasos sanguíneos danificados na vizinhança do estigma. Isso dá origem a um corpo hemorrágico. Dentro de alguns dias, os eritrócitos e detritos são removidos por macrófagos e fibroblastos preenchem a cavidade antral com uma matriz extracelular semelhante à hialina. No corpo lúteo maduro, as células da granulosa, agora chamadas células luteínicas da granulosa, aumentam e se tornam preenchidas de lipídios (ésteres de colesterol). As células luteínicas da granulosa aumentam de volume e preenchem parcialmente a antiga cavidade antral. A teca, juntamente com vasos sanguíneos, mastócitos, macrófagos, leucócitos e outras células residentes do tecido conjuntivo, infiltram a camada granulosa em vários locais.

O corpo lúteo humano está programado para viver por 14 dias, mais ou menos dois dias (corpo lúteo da menstruação), a menos que seja “resgatado” pelo hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) semelhante ao LH, que se origina do embrião implantado. Se resgatado, o corpo lúteo da gestação permanecerá viável durante a gestação (geralmente ≈ 9 meses). O mecanismo pelo qual o corpo lúteo da menstruação regride em 14 dias não é totalmente compreendido. O corpo lúteo parece se tornar progressivamente menos sensível aos níveis basais de LH, de modo que a ligação da hCG ao receptor de LH é necessária para a saúde e a função contínua do corpo lúteo. A regressão parece envolver a liberação de prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha}$ tanto das células luteínicas da granulosa como do útero em resposta ao declínio dos níveis de progesterona durante a segunda semana da fase lútea. Vários fatores parácrinos (endotelina, proteína quimiotática de monócitos-1) das células imunológicas e vasculares provavelmente desempenham um papel no desaparecimento e remoção das células luteínicas da granulosa. O corpo lúteo é finalmente transformado em um corpo semelhante a cicatriz chamado corpo albicans, que afunda na medula do ovário e é lentamente absorvido.

O Gameta

O aumento do LH induz dois eventos paralelos, a ovulação e a luteinização. Se a ovulação ocorrer normalmente, o corpo lúteo é desprovido de um gameta.

Função Endócrina

Antes do aumento do LH, as células da granulosa possuem uma capacidade muito baixa de converter o colesterol em um hormônio esteroide. O aumento do LH induz o aparecimento da expressão de CYP11A1, 3β-HSD e da proteína StAR,

permitindo que as células luteínicas da granulosa convertam o colesterol em progesterona. Como a expressão de CYP17 é extremamente baixa, a progesterona se acumula e sai das células luteínicas da granulosa e entra na vasculatura. A produção de progesterona pelo corpo lúteo (Fig. 44.22) aumenta de forma constante desde o início do aumento do LH e atinge o pico durante a metade da fase lútea. A principal finalidade dessa sincronia é transformar o revestimento uterino em uma estrutura adesiva e de suporte para a implantação e o início da gestação. Conforme discutido mais adiante, a metade da fase lútea é sincronizada com o início da embriogênese, portanto, o útero está otimamente preparado quando um blastocisto cai no útero ao redor do dia 22 do ciclo menstrual. O estradiol continua a ser produzido pelas células luteínicas da teca e células luteínicas da granulosa. A produção de estrógeno diminui transitoriamente em resposta ao aumento do LH, mas, em seguida, retorna e atinge o pico na metade da fase lútea. O estradiol induz o receptor de progesterona em células alvo de progesterona, como o endométrio uterino, e assegura uma resposta completa à progesterona.

A produção hormonal lútea é absolutamente dependente dos níveis basais de LH (Fig. 44.22). De fato, a produção de progesterona está estreitamente correlacionada ao padrão pulsátil de liberação de LH nas mulheres. Tanto o FSH como o LH são reduzidos aos níveis basais durante a fase lútea pelo feedback negativo da progesterona e do estrógeno. Além disso, as células luteínicas da granulosa secretam inibina, que reprime seletivamente a secreção de FSH.

O corpo lúteo deve gerar grandes quantidades de progesterona para suportar a implantação e o início da gestação. Consequentemente, a vida do corpo lúteo é muito regular, e uma fase lútea encurtada normalmente leva à infertilidade. A qualidade do corpo lúteo é amplamente dependente do tamanho e da saúde do folículo dominante a partir do qual se desenvolveu, que, por sua vez, depende da estimulação hipotalâmica e hipofisária normal durante a fase folicular. Numerosos fatores que perturbam a produção hipotalâmica e hipofisária durante a fase folicular, incluindo exercício intenso, inanição, níveis de prolactina elevados e função tireoidiana anormal, podem levar à deficiência da fase lútea e infertilidade.

Folículos Atrésicos

A atresia folicular se refere ao desaparecimento de um folículo ovariano. Durante a atresia, as células da granulosa e os ovócitos sofrem apoptose. As células tecais tipicamente persistem e repovoam o estroma celular do ovário. As células tecais retêm os receptores de LH e a capacidade de produzir andrógenos e são coletivamente referidas como a “glândula intersticial” do ovário. Os folículos podem sofrer atresia a qualquer momento durante o desenvolvimento.

Desenvolvimento Folicular em Relação ao Ciclo Menstrual Mensal

O ciclo menstrual humano se refere estritamente à descarga mensal do revestimento uterino descartado como sangue menstrual ou fluxo menstrual (um período conhecido como menstruação) através do processo de menstruação (consulte mais adiante). De fato, é a ausência da menstruação, conforme detectado pela própria mulher, que é a principal evidência da suspensão da menstruação (por exemplo, devido à gestação ou à menopausa) ou uma alteração na duração e/ou na frequência do ciclo menstrual. No entanto, é útil em uma perspectiva endocrinológica considerar o ciclo menstrual humano como tendo um ciclo ovariano e um ciclo uterino, sendo este último conduzido pelo primeiro. Conforme discutido mais adiante, também existem componentes hipotalâmicos, hipofisários, ovidutais e vaginais do ciclo menstrual humano. A função reprodutiva do ciclo menstrual é a orquestração coletiva pelos hormônios ovarianos das funções do hipotálamo, hipófise, útero, oviduto, cérvix e vagina — e até mesmo o próprio ovário — para: (1) produzir um gameta fertilizante (óvulo), (2) proporcionar um ambiente de apoio para o coito, a recepção do espermatozoide, a fertilização do ovo e o início da embriogênese, (3) preparar o revestimento uterino para implantação, placentação e gestação e (4) minimizar a possibilidade de ocorrência de uma superimplantação (i.e., uma segunda implantação) e/ou impedir que uma infecção ascendente se desloque da vagina para o útero.

A primeira metade do ciclo menstrual é referida como a fase folicular do ovário e é caracterizada pelo recrutamento e crescimento de um grande folículo antral, seleção do folículo dominante e crescimento do folículo dominante até a ovulação. O folículo dominante deve conter um ovócito totalmente desenvolvido e células foliculares somáticas que secretam altos níveis de estrógeno.

A segunda metade do ciclo menstrual é referida como a fase lútea do ovário e é dominada por secreções hormonais a partir do corpo lúteo. O corpo lúteo deve secretar progesterona e estradiol para a progressão do ciclo normal.

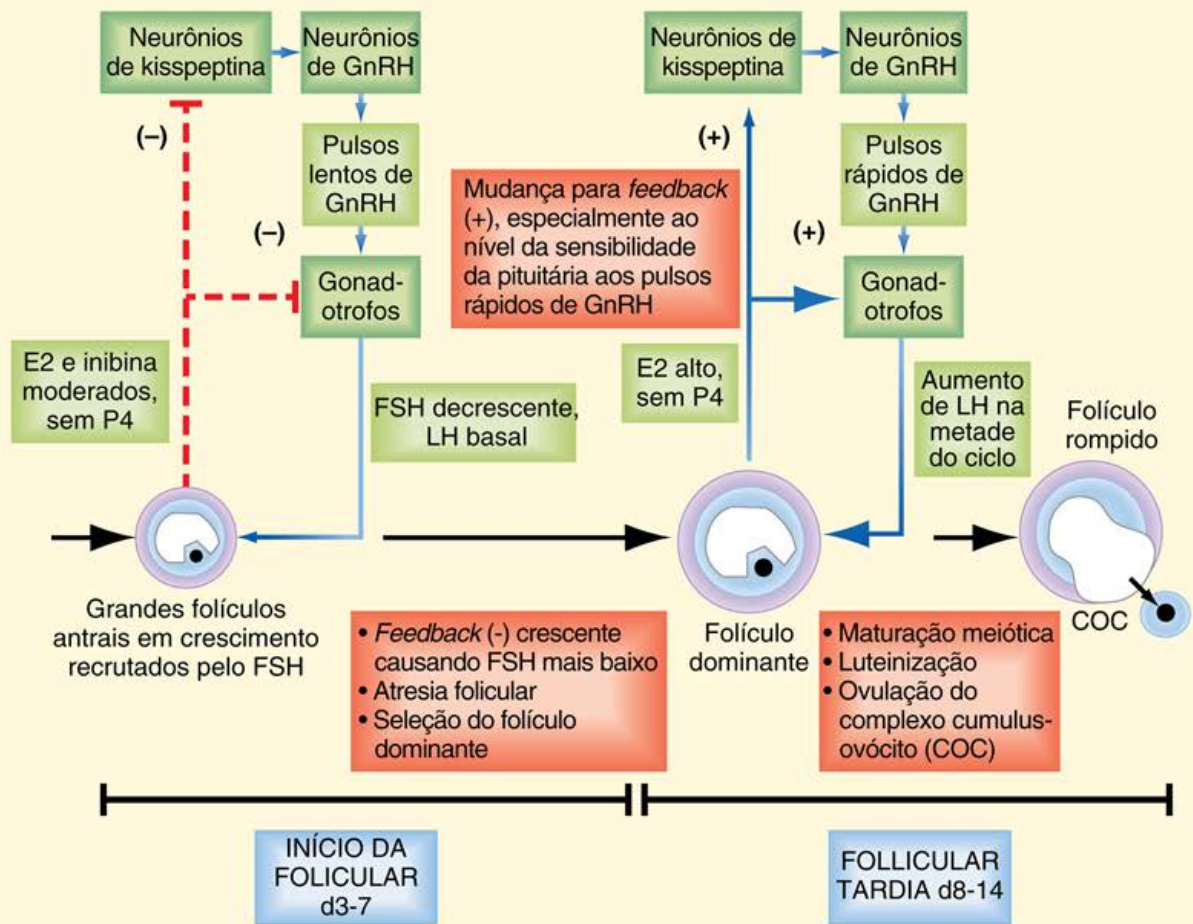
Regulação dos Estágios Tardios do Desenvolvimento Folicular, Ovulação e Luteinização: o Ciclo Menstrual Humano

Conforme mencionado anteriormente, os estágios tardios do desenvolvimento folicular e da função lútea são absolutamente dependentes das funções hipotalâmica e hipofisária normais. Tal como no homem, os neurônios hipotalâmicos secretam GnRH de uma maneira pulsátil. Por sua vez, o GnRH estimula a produção de LH e FSH pelos gonadotrofos hipofisários. Uma alta frequência de pulsos de GnRH (1 pulso a cada 60-90 minutos) promove seletivamente a produção de LH, enquanto que uma frequência lenta promove a produção de FSH. Uma grande diferença entre os eixos reprodutores masculino e feminino é o pico de gonadotrofina na metade do ciclo, que é dependente de um nível elevado e constante de estrógeno proveniente do folículo dominante.

Uma “conversa” altamente dinâmica ocorre entre o ovário, a hipófise e o hipotálamo, em que os eventos do ciclo menstrual são orquestrados, começando com o ovário no final da fase lútea de um ciclo anterior não fértil (Fig. 44.23). Os eventos que se seguem são numerados de acordo com a Figura 44.24:

- Evento 1: Na ausência de fertilização e implantação, o corpo lúteo regride e morre (chamado luteólise). Isso leva a um declínio dramático nos níveis de progesterona, estrógeno e inibina até ao dia 24 do ciclo menstrual.
- Evento 2: O gonadotrofo hipofisário percebe o fim da função lútea como uma liberação do feedback negativo (Fig. 44.23B, Fase Lútea Tardia). Isso leva a um aumento do FSH cerca de dois dias antes do início da menstruação. A base para o aumento seletivo de FSH não é completamente compreendida, mas pode se dever à frequência lenta de pulsos de GnRH durante a fase lútea que, por sua vez, ocorre devido aos níveis elevados de progesterona.
- Evento 3: O aumento dos níveis de FSH recruta um grupo de grandes folículos antrais (2-5 mm de diâmetro) para iniciar um crescimento rápido, altamente dependente de gonadotrofina. Estes folículos produzem baixos níveis de estrógeno e inibina B.
- Evento 4: O gonadotrofo responde aos níveis lentamente crescentes de estrógeno e inibina B diminuindo a secreção de FSH (Fig. 44.23A, Início da fase folicular). A ausência de progesterona promove um aumento na frequência dos pulsos de GnRH, aumentando, assim, seletivamente, a síntese e a secreção de LH pelo gonadotrofo. Assim, a razão LH: FSH aumenta lentamente ao longo da fase folicular.
- Evento 5: A resposta do ovário aos níveis decrescentes de FSH é a atresia folicular de todos os folículos recrutados, com exceção de um folículo dominante (Fig. 44.23A, Início da fase folicular). Assim, o processo de seleção é impulsionado por uma extrema dependência de FSH dos folículos em face da secreção de FSH decrescente. Normalmente, apenas o maior folículo com a maioria dos receptores de FSH e melhor oferta de sangue pode sobreviver. Este folículo produz quantidades crescentes de estradiol-17 β e inibina B. Uma ação crítica do FSH neste momento é a indução da expressão de receptores de LH nas células murais da granulosa do folículo dominante (Fig. 44.23A, Fase folicular tardia).
- Evento 6: Uma vez que o folículo dominante faz que os níveis de estrógeno circulante excedam os 200 pg/mL por cerca de 50 horas em mulheres, o estrógeno exerce um feedback positivo sobre o gonadotrofo para produzir o aumento do LH de metade do ciclo. Isso é realçado pela pequena quantidade de progesterona secretada no meio do ciclo. O mecanismo exato do feedback positivo é desconhecido, mas ocorre em grande parte no nível da hipofisário. Os receptores de GnRH e a sensibilidade à sinalização do GnRH aumentam dramaticamente nos gonadotrofos. O hipotálamo contribui para o aumento da gonadotrofina aumentando a frequência dos pulsos de GnRH.
- Evento 7: O aumento de LH conduz a maturação meiótica, a ovulação e a diferenciação de células da granulosa em células produtoras de progesterona (Fig. 44.23A, Fase folicular tardia).
- Evento 8: Níveis crescentes de progesterona, estrógeno e inibina A pelo corpo lúteo maduro retroalimentam negativamente os gonadotrofos hipofisários. Embora os níveis de estradiol excedam o limite de 200 pg/mL para o feedback positivo, os altos níveis de progesterona agora produzidos pelo corpo lúteo bloqueiam qualquer feedback positivo do estradiol. Consequentemente, os níveis de FSH e de LH diminuem para níveis basais (Fig. 44.23B, Metade da fase lútea).
- Evento 9: Níveis basais de LH (mas não de FSH) são absolutamente necessários para a função normal do corpo lúteo. No entanto, o corpo lúteo se torna progressivamente insensível à sinalização do LH e morrerá a não ser que a atividade semelhante à do LH (i.e., da hCG de um embrião implantado) aumente. Em um ciclo não fértil, o corpo lúteo da menstruação regredirá em 14 dias, e os níveis de progesterona e estrógeno começarão a diminuir em cerca de 10 dias, retornando, assim, ao evento 1 (Fig. 44.23B, Fase lútea tardia).

A. Fase folicular



B. Fase Lútea

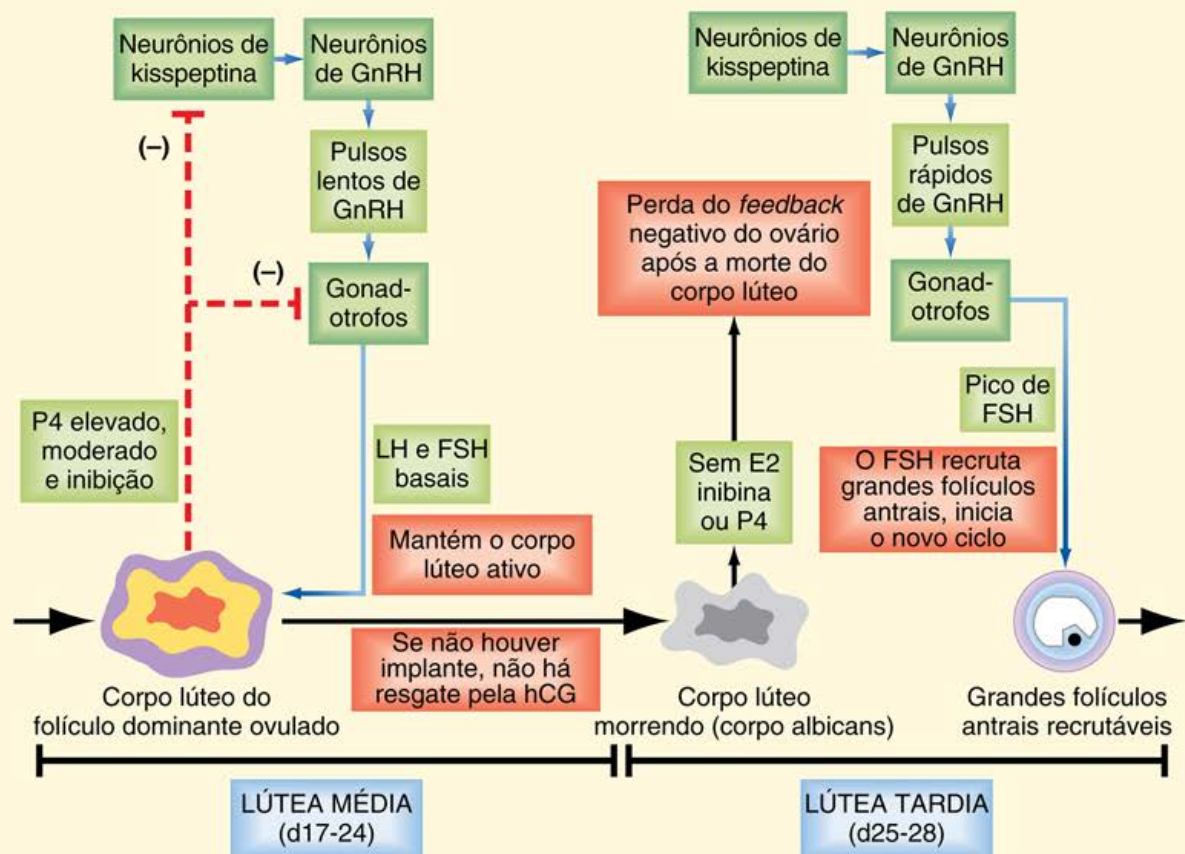


FIG. 44.23 A, Sinalização endócrina levando à ovulação de um folículo dominante no final da fase folicular do ciclo menstrual. B, sinalização endócrina durante a fase lútea de um ciclo menstrual não grávido levando à morte do corpo lúteo e recrutamento de folículos para iniciar o ciclo seguinte.

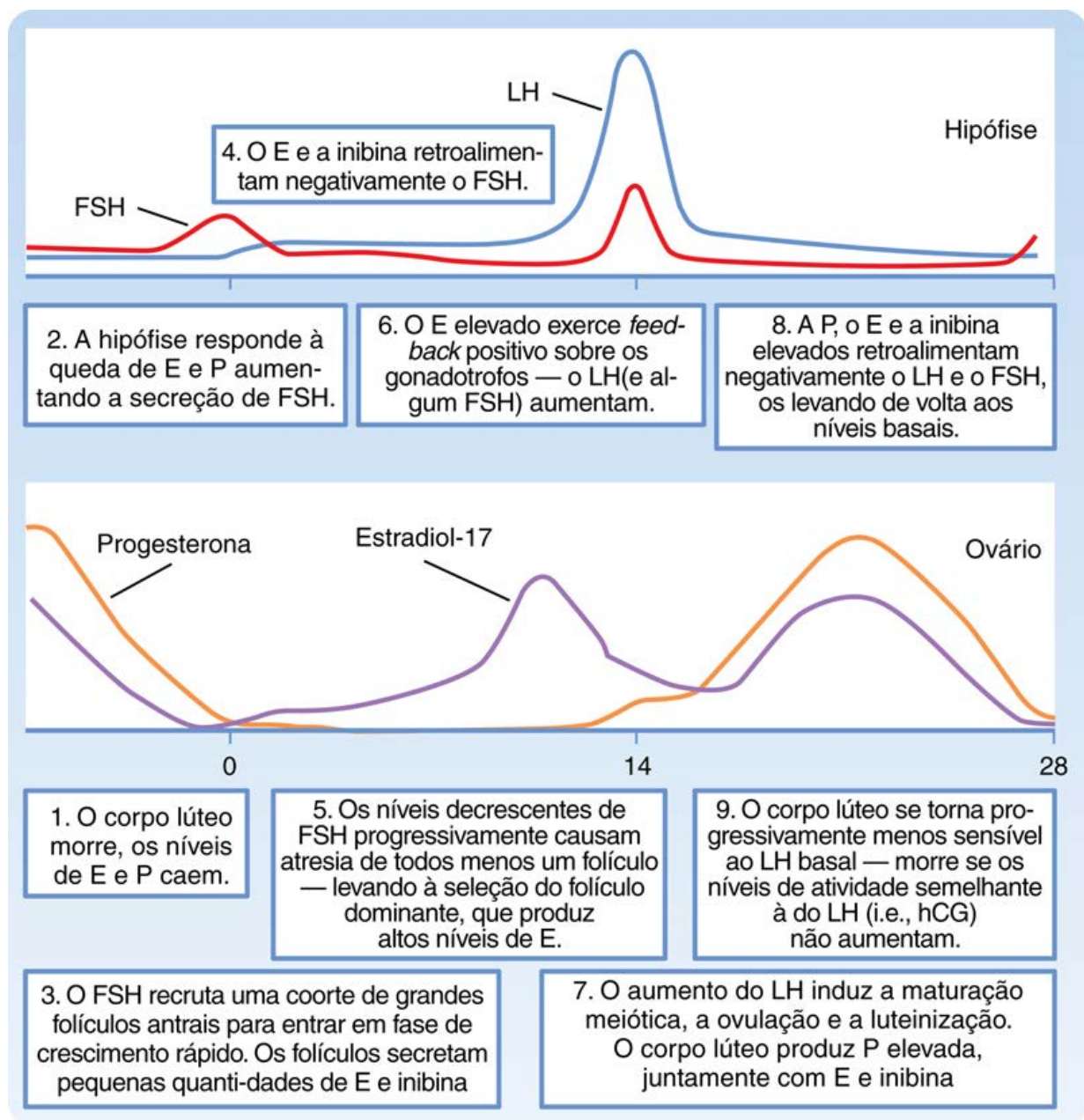


FIG. 44.24 O ciclo menstrual humano, com ênfase no “diálogo” entre ovário e gonadotrofos da hipófise. Observe que as alterações relativas nos níveis de E_2 e inibina são mostradas pela mesma linha.

A partir dessa sequência de eventos, é evidente que o ovário é o relógio principal para o ciclo menstrual. O momento dos dois principais eventos baseados na hipófise — o aumento transitório do FSH, que recruta grandes folículos antrais e o aumento do LH, que induz a ovulação — é determinado por dois eventos ovarianos. Esses são, respectivamente, o tempo de vida altamente regular do corpo lúteo e sua morte após 14 dias e o crescimento do folículo dominante até o ponto em que ele pode manter uma produção elevada sustentada de estrógeno, que induz uma mudança para o *feedback* positivo na hipófise. Em essência, o folículo dominante informa à hipófise que está pronto para prosseguir para a ovulação e luteinização.

O Oviduto

Estrutura e Função

Os ovidutos (também chamados tubas uterinas e trompas de Falópio) são tubos musculares com as extremidades distais próximas à superfície de cada ovário e as extremidades proximais atravessando a parede do útero. Os ovidutos são divididos em quatro seções (indo da distal para a proximal): o infundíbulo, ou extremidade aberta do oviduto, que possui projeções em forma de dedos chamadas fímbrias, que varrem a superfície do ovário; a ampola, que possui um lúmen relativamente amplo e dobras extensas da mucosa; o istmo, que possui um lúmen relativamente estreito e menos dobras da mucosa; e o segmento intramural ou uterino, que se estende através da parede uterina nos cantos superiores do útero (Fig. 44.25).

As principais funções dos ovidutos são:

1. Capturar o complexo cumulus-ovócito na ovulação e transferir o complexo para um ponto intermediário (a junção ampola-istmo), onde ocorre a fecundação. As secreções do oviduto cobrem e infundem o complexo cumulus-ovócito e são provavelmente necessárias para a viabilidade e fertilidade.
2. Fornecer um local para o armazenamento dos espermatozoides. As mulheres que ovulam até cinco dias após a relação sexual podem engravidar. Os espermatozoides permanecem viáveis aderindo às células epiteliais que revestem o istmo. As secreções do oviduto também induzem a capacitação e a hiperatividade do espermatozoide.
3. Secretar fluidos que fornecem suporte nutricional para o embrião pré-implantação.

O momento do movimento do embrião para dentro do útero é crítico porque o útero possui uma janela de implantação de cerca de três dias. O oviduto necessita manter o embrião inicial até atingir o estágio de blastocisto (cinco dias após a fecundação) e depois permitir que ele passe para a cavidade uterina.

A parede do oviduto é composta por uma mucosa (chamada endossalpinge), uma muscular de duas camadas (chamada de mioossalpinge) e um tecido conectivo externo (perissalpinge). A endossalpinge é lançada em muitas dobras, quase na extensão em que o lúmen é obliterado, e é revestido por um epitélio simples composto por dois tipos de células: células ciliadas e células secretoras. Os cílios são mais numerosos na extremidade infundibular e propõem o complexo cumulus-ovócito em direção ao útero. Os cílios das fímbrias são o único mecanismo de transporte do complexo cumulus-ovócito ovulado. Uma vez que o complexo passa através do óstio do oviduto e entra na ampola, é movido por cílios e por contrações peristálticas do músculo.

As células secretoras produzem um muco rico em proteínas que é transportado ao longo do oviduto para o útero pelos cílios. Essa “escada rolante” mucociliar mantém um epitélio saudável, move o complexo cumulus-ovócito em direção ao útero e pode fornecer sinais direcionais para o espermatozoide em natação. O movimento do complexo cúmulo-ovócito diminui na junção ampola-istmo, onde normalmente ocorre a fecundação. Isso parece ocorrer em parte devido ao muco espesso produzido pelo istmo e ao tônus aumentado da muscular do istmo. A composição das secreções do oviduto é complexa e inclui fatores de crescimento, enzimas e glicoproteínas específicas do oviduto. Observe que o processo clínico de fertilização in vitro mostrou que as secreções do oviduto não são absolutamente necessárias para a fertilidade. No entanto, a função normal do oviduto é absolutamente necessária tanto para a fertilização como para a implantação após inseminação in vivo (i.e., relação sexual natural). A função normal do oviduto também minimiza o risco de implantação ectópica e de gestação ectópica, que ocorre mais frequentemente dentro do oviduto.

Regulação Hormonal Durante o Ciclo Menstrual

Em geral, o estrógeno secretado durante a fase folicular aumenta o tamanho e a altura das células epiteliais na endossalpinge. O estrógeno aumenta o fluxo sanguíneo para a lâmina própria dos ovidutos, promove a produção de glicoproteínas específicas do oviduto (cujas funções são mal compreendidas) e aumenta a ciliogênese ao longo do oviduto. O estrógeno promove a secreção de muco espesso no istmo e aumenta o tônus da musculatura do istmo, mantendo, assim, o complexo cumulus-ovócito na junção ampola-istmo para a fertilização. A progesterona elevada, juntamente com o estrógeno, durante o início da fase lútea até a metade da fase lútea, diminui o tamanho e a função das células epiteliais. A progesterona promove a decilação. Ela também diminui a secreção de muco espesso e relaxa o tônus no istmo. Além disso, deve-se observar que as células epiteliais do oviduto expressam o receptor de LH, que pode sinergizar com estrógeno para otimizar a função do oviduto durante o período periovulatório.

O Útero

Estrutura e Função

O útero é um único órgão que se localiza na linha média da cavidade pélvica entre a bexiga e o reto. A mucosa do útero é chamada de endométrio, a muscular espessa de três camadas é chamada de miométrio, e o tecido conjuntivo externo e a serosa são chamados de perimétrio. As partes do útero são: (1) o fundo, que é a porção que se surge acima da entrada dos ovidutos, (2) o corpo do útero, que compõe a maior parte do útero, (3) o istmo, uma parte curta e estreita do corpo em sua extremidade inferior, e (4) o colo do útero, que se estende para dentro da vagina (Fig. 44.13 e 43.25). Como a mucosa cervical é distinta do resto do útero e não passa pelo processo da menstruação, será discutida separadamente mais adiante.

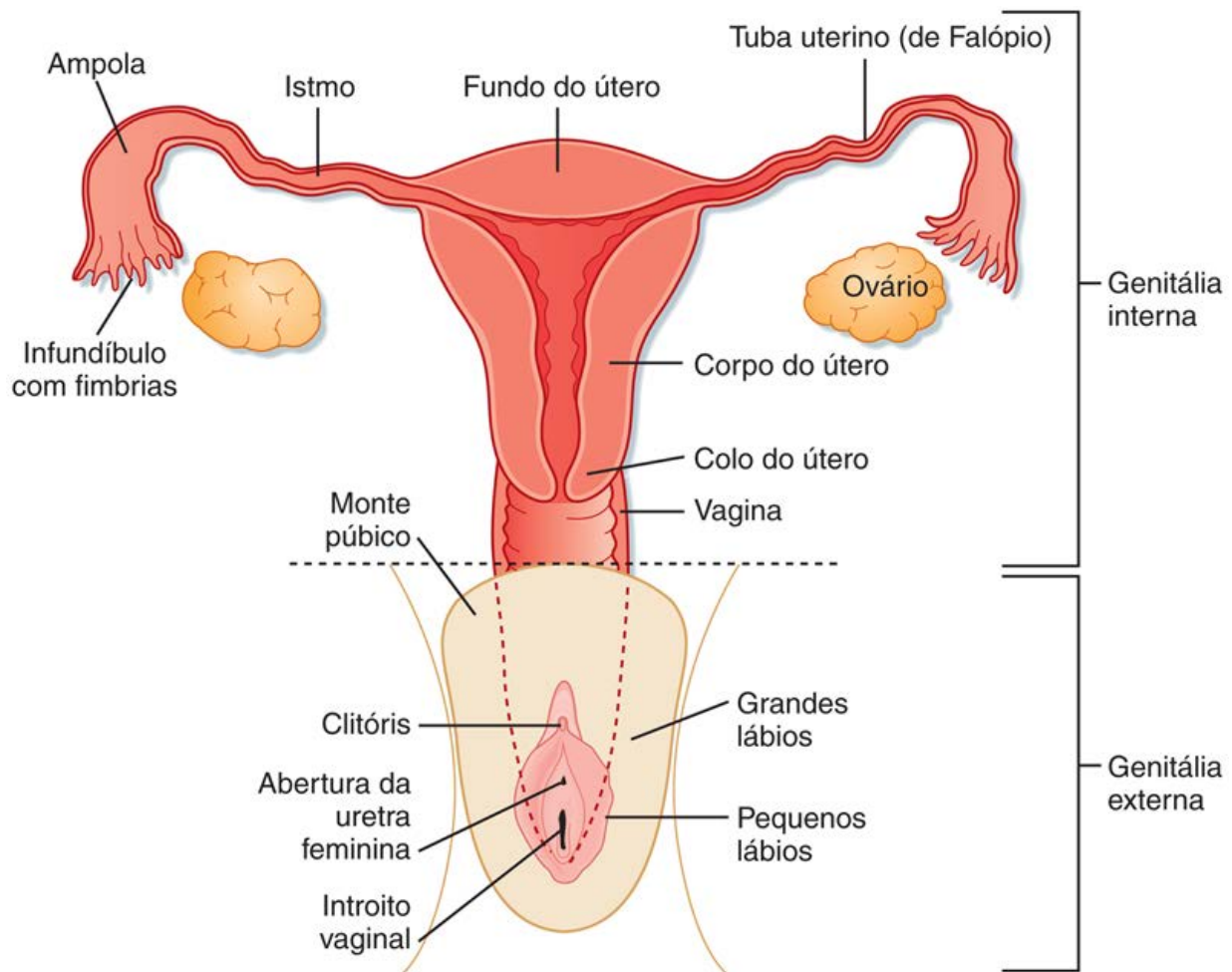


FIG. 44.25 Esquema do sistema reprodutor feminino. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

As funções estabelecidas do útero estão todas relacionadas à fertilização e à gestação (discutidas mais adiante). As principais funções do útero são:

1. auxiliar o movimento do espermatozoide da vagina para os ovidutos
2. fornecer um local adequado para a fixação e implantação do blastocisto, incluindo um estroma espesso rico em nutrientes
3. limitar a invasividade do embrião em implantação para que permaneça no endométrio e não alcance o miométrio
4. fornecer um lado materno da arquitetura placentária madura, incluindo a placa basal à qual o lado fetal se liga, e grandes espaços intervillares que se tornam preenchidos com sangue materno após o primeiro trimestre
5. crescer e expandir com o feto em crescimento, para que ele se desenvolva dentro de um ambiente não aderente aquoso
6. fornecer fortes contrações musculares para expulsar o feto e a placenta a termo

Para compreender a função do útero e as alterações uterinas durante os ciclos menstruais não férteis, a estrutura fina do endométrio e a relação do suprimento de sangue uterino com o endométrio serão revisadas (Fig. 44.26). A superfície luminal do endométrio é coberta com um epitélio cuboide/colunar simples.

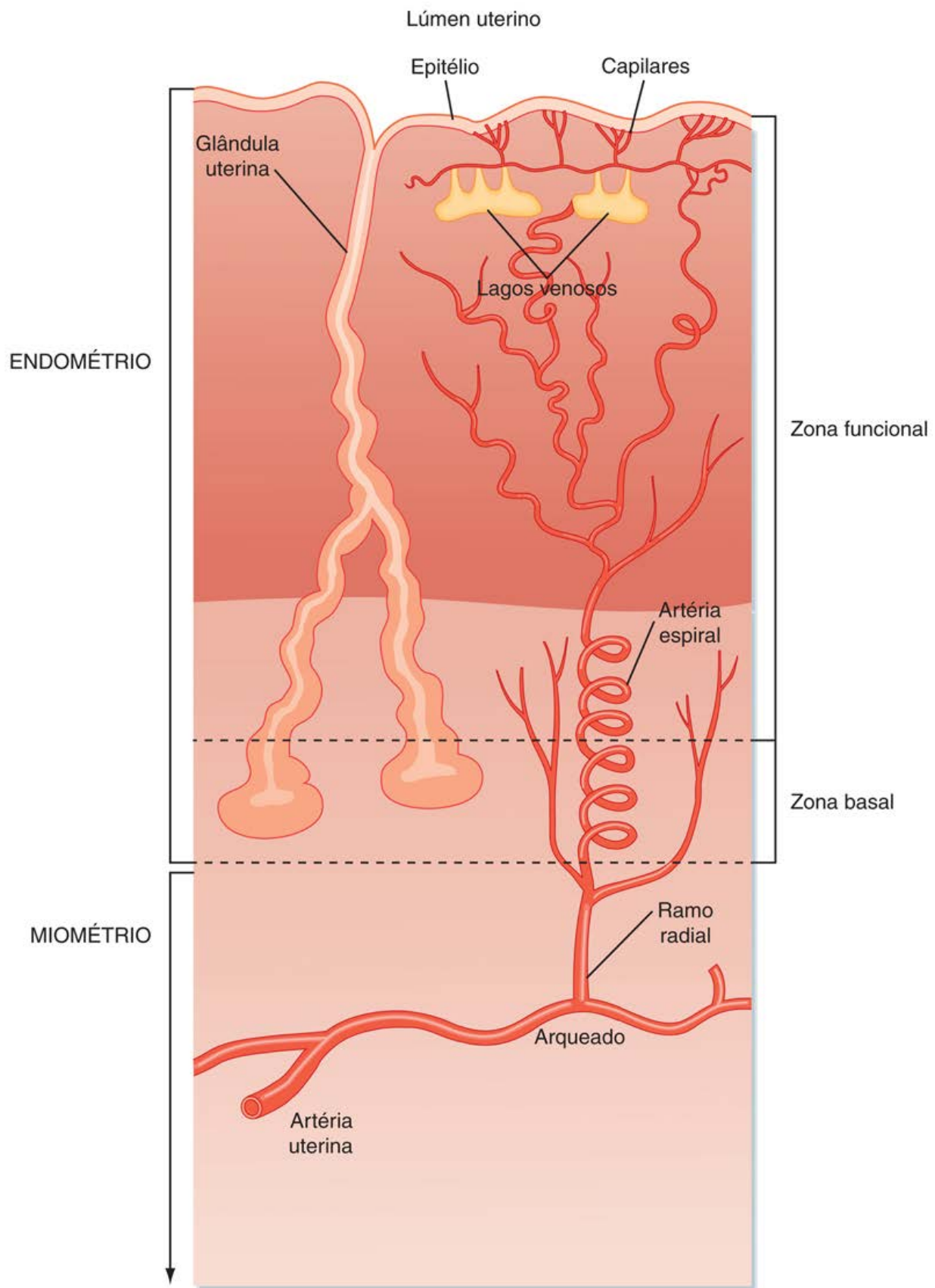


FIG. 44.26 Diagrama da organização das glândulas e do fluxo sanguíneo dentro do endométrio uterino. (De Straus III. In: Yen SSC et al [eds]. Reproductive Endocrinology, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999).

O epitélio é contínuo com glândulas mucosas (chamadas glândulas uterinas) que se estendem profundamente no endométrio. A mucosa é vascularizada por artérias espirais, que são ramos da artéria uterina que atravessam o miométrio. As arteríolas terminais das artérias espirais se projetam logo abaixo do epitélio de superfície. Essas arteríolas dão origem a um plexo subepitelial de capilares e vênulas que possuem segmentos de paredes finas balonados chamados lagos venosos ou lacunas. A lâmina própria em si é densamente celular. As células do estroma da lâmina própria desempenham importantes papéis durante a gestação e a menstruação.

Cerca de dois terços do lado luminal do endométrio é perdido durante a menstruação e é chamado zona funcional (também chamado de estrato funcional) (Fig. 44.26). O terço basal do endométrio que permanece após a

menstruação é chamado zona basal (também chamado de estrato basal). A zona basal é alimentada por artérias retas que estão separadas das artérias espirais e contêm todos os tipos de células do endométrio (i.e., células epiteliais das pontas remanescentes das glândulas, células estromais e células endoteliais).

Regulação Hormonal do Endométrio Uterino Durante o Ciclo Menstrual

Fase Proliferativa

As oscilações mensais nos esteroides ovarianos induzem o endométrio uterino a entrar em diferentes estágios. No momento da seleção do folículo dominante e sua produção elevada de estradiol, o endométrio uterino está terminando a menstruação. O estrato funcional foi perdido e permanece apenas o estrato basal (Fig. 44.27). Os níveis crescentes de estrógeno durante a fase folicular média a tardia do ovário induzem a fase proliferativa do endométrio uterino. O estrógeno induz todos os tipos de células do estrato basal a crescer e se dividir. De fato, a definição de um composto “estrogênico” tem sido historicamente uma, que é “uterotrópica”. O estrógeno aumenta a proliferação celular diretamente através dos seus receptores cognatos (ER- α e ER- β), que regulam a expressão gênica (Fig. 44.28). O estrógeno também controla o crescimento uterino indiretamente através da produção local de fatores de crescimento. Além disso, o estrógeno induz a expressão de receptores de progesterona, “preparando”, assim, o endométrio uterino para que possa responder à progesterona durante a fase lútea do ovário.

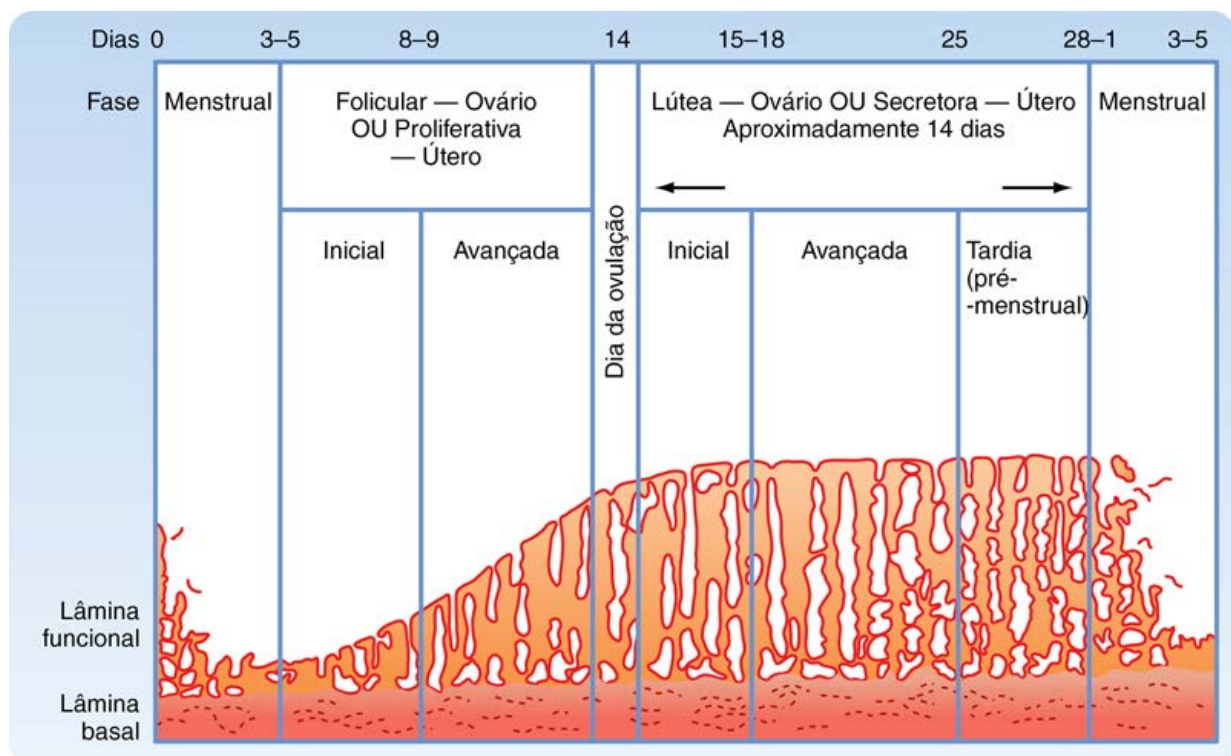


FIG. 44.27 O ciclo menstrual do endométrio uterino. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

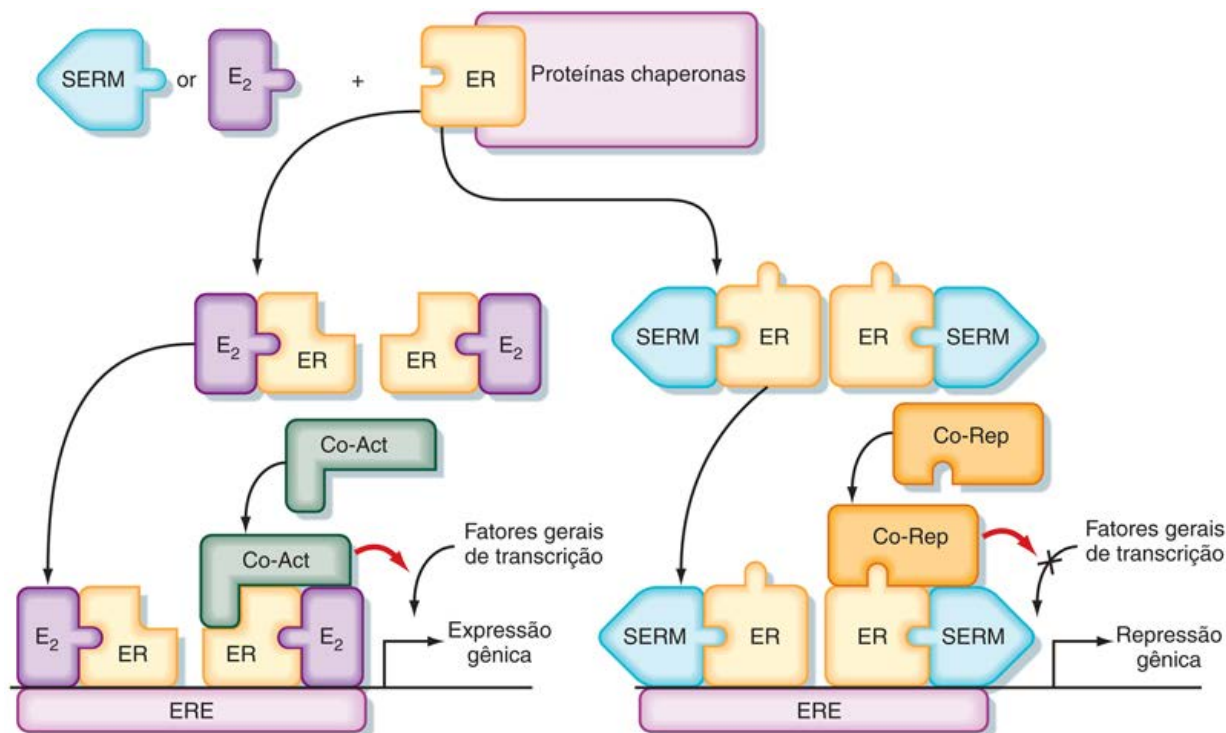


FIG. 44.28 Mecanismo molecular pelo qual o receptor de estrógeno (RE) regula a expressão gênica. À esquerda, o Estradiol-17 β se liga ao RE e altera sua conformação para que este se ligue como um dímero ao elemento de resposta ao estrógeno (ERE) e recruta proteínas coativadoras (Co-Act), o que leva à estimulação da expressão gênica. À direita, os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs), como o tamoxifeno na mama, alteram a conformação do RE para que este recrute proteínas correpressoras (Co-Rep) inibindo, assim, a expressão gênica. Neste caso, o SERM atua como um antagonista do RE, mas em alguns tecidos, o mesmo SERM pode atuar como um agonista do RE. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Fase Secretora

Pela ovulação, a espessura do estrato funcional foi restabelecida sob as ações proliferativas do estradiol-17 β (Fig. 44.27). Após a ovulação, o corpo lúteo produz altos níveis de progesterona juntamente com estradiol-17 β . A fase lútea do ovário muda a fase proliferativa do endométrio uterino para a fase secretora. Em geral, a progesterona inibe o crescimento adicional do endométrio e induz a diferenciação das células epiteliais e estromais. A progesterona induz as glândulas uterinas a secretarem um produto rico em nutrientes que suporta a viabilidade do blastocisto. À medida que a fase secretora prossegue, as glândulas uterinas mucosas se tornam espiraladas e com áreas mais dilatadas (Fig. 44.27). A progesterona também induz alterações na adesividade do epitélio superficial, gerando assim a “janela de receptividade” para a implantação de um embrião (consulte Gestação). Além disso, a progesterona promove a diferenciação das células estromais em “células predeciduais”, que devem ser preparadas para formar a decídua da gestação ou orquestrar a menstruação na ausência de gestação.



Ao nível celular

A progesterona se opõe às ações proliferativas do estradiol-17 β e regula negativamente o receptor de estrógeno (RE). A progesterona também induz isoformas inativadoras de 17 β -HSD, convertendo, assim, o estradiol-17 β ativo na estrona inativa. Essa oposição das ações mitogênicas do estradiol-17 β pela progesterona é importante para proteger o endométrio uterino do câncer de útero induzido por estrógeno. Em contraste, a administração de “estrógeno sem oposição” às mulheres aumenta significativamente o risco de câncer de útero.

Foram desenvolvidas drogas chamadas moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMS) que inibem a função do RE de uma maneira específica do tecido (Fig. 44.28). Por exemplo, o SERM tamoxifeno é utilizado como um antagonista do RE para o tratamento de câncer de mama (cuja progressão inicial é promovida pelo estrógeno). A ligação do SERM ao RE induz alterações conformacionais que permitem que os correpressores se liguem ao RE ou promovam a degradação do RE (ou ambos, Fig. 44.28). Como o tamoxifeno possui alguma atividade uterotrófica (i.e., faz crescer o tecido uterino do endométrio), novos SERMs como o raloxifeno foram desenvolvidos para exercer atividade antagonista ao RE na mama, atividade agonista ao RE benéfica nos ossos (consulte mais adiante) e nenhuma atividade ou atividade antagonista ao RE no endométrio uterino.

Fase Menstrual

Em um ciclo não fértil, a morte do corpo lúteo resulta em retirada súbita da progesterona, o que leva a alterações no endométrio uterino que resultam na perda da lâmina funcional (Fig. 43.27). A menstruação normalmente dura de quatro a cinco dias (chamado um período), e o volume da perda de sangue varia de 25 a 35 ml. A menstruação coincide com a fase folicular inicial do ovário.

Regulação Hormonal do Miométrio

As células do músculo liso do miométrio também são responsivas às alterações dos hormônios esteroides. As contrações peristálticas do miométrio favorecem o movimento do conteúdo luminal do colo do útero para o fundo na ovulação e essas contrações provavelmente desempenham um papel no transporte rápido e em massa dos espermatozoides ejaculados do colo do útero para os ovidutos. Durante a menstruação, as contrações se propagam do fundo para o colo do útero, promovendo, assim, a expulsão do estrato funcional descamado. O tamanho e o número de células musculares lisas são determinados pelo estrogênio e a progesterona. As mulheres saudáveis em ciclo mantêm um miométrio espesso, enquanto que o miométrio diminui progressivamente nas mulheres pós-menopausadas. As alterações mais drásticas são observadas durante a gestação, quando as células musculares lisas aumentam de 50 para 500 μm de comprimento. O miométrio grávido também possui um maior número de células musculares lisas e mais matriz extracelular.



Na clínica

Os distúrbios da menstruação são relativamente comuns e incluem a menorrágia (fluxo menstrual pesado que leva à perda de mais de 80 mL de sangue), metrorragia irregular e, às vezes, fluxo menstrual prolongado entre períodos normais) e dismenorreia (períodos dolorosos). A existência de alguns períodos irregulares, chamados oligomenorreia, e a ausência de períodos, chamada amenorreia, ocorrem muitas vezes devido à disfunção do eixo hipotálamico-hipofisário-ovariano em oposição à fisiopatologia pélvica local.

Como o tecido endometrial é naturalmente descamado em fragmentos que contêm células viáveis, o tecido endometrial ocasionalmente ganha acesso a outras partes do trato feminino (por exemplo, ovidutos, ovário), bem como à parte mais inferior do abdome e às estruturas associadas (por exemplo, bolsa retrouterina de Douglas, conforme mostrado na Fig. 44.13). Esses implantes dão origem à endometriose — um foco de tecido endometrial responsivo a hormônios fora do útero. A propagação da endometriose pode se dever ao refluxo do tecido menstrual para dentro dos ovidutos ou ao movimento de tecido através dos vasos linfáticos, ou ambos. A endometriose frequentemente exibe sangramento cíclico e está associada à infertilidade, dor na defecação, dor ao urinar, dor na relação sexual ou dor pélvica generalizada.

O Colo do Útero

Estrutura e função

O colo do útero é a extensão inferior do útero que se projeta na vagina (Fig. 44.13 e 44.25). Ele possui uma mucosa que reveste o canal endocervical, que possui uma lâmina própria altamente elástica e uma muscular que é contínua com o miométrio. A parte do colo do útero que se estende para dentro da abóbada vaginal é chamada ectocérvice, enquanto a parte que circunda o canal endocervical é chamada de endocérvice. As aberturas do canal endocervical no útero e na vagina são chamadas de orifício cervical interno e orifício cervical externo, respectivamente. O colo do útero atua como uma entrada para o trato feminino superior — na metade do ciclo, o canal endocervical facilita a viabilidade e a entrada dos espermatozoides. Durante a fase lútea, o canal endocervical impede a passagem de espermatozoides e micróbios, inibindo assim a superimplantação de um segundo embrião ou a infecção ascendente para a placenta, membranas fetais e feto. O colo do útero suporta fisicamente o peso do feto em crescimento. A termo, o amolecimento cervical e a dilatação permitem a passagem do recém-nascido e da placenta do útero para a vagina.

Regulação Hormonal do Muco Cervical Durante o Ciclo Menstrual

O canal endocervical é revestido por epitélio colunar simples que secreta o muco cervical de maneira responsiva a hormônios. O estrogênio estimula a produção de uma quantidade grande de muco fino, aquoso e levemente alcalino, que é um ambiente ideal para os espermatozoides. A progesterona estimula a produção de um muco escasso, viscoso, levemente ácido, que é hostil aos espermatozoides. Durante o ciclo menstrual normal, as condições do muco cervical são ideais para a penetração e a viabilidade dos espermatozoides no momento da ovulação.

A Vagina

Estrutura e Função

A vagina é uma das estruturas copulatórias das mulheres e atua como o canal do parto (Fig. 44.13 e 44.25). Sua mucosa é revestida por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A mucosa possui uma lâmina própria espessa enriquecida com fibras elásticas e bem vascularizada. Não há glândulas na vagina, portanto, a lubrificação durante a relação

sexual vem (1) do muco cervical (especialmente com relação sexual que ocorre no meio do ciclo), (2) de um transudato (ou seja, ultrafiltrado) dos vasos sanguíneos da lâmina própria e (3) das glândulas vestibulares. A mucosa é rodeada por uma muscular de duas camadas relativamente fina (i.e., em relação ao útero e ao colo do útero) e um tecido conjuntivo externo. A parede vaginal é inervada por ramos do nervo pudendo, que contribuem para o prazer sexual e o orgasmo durante a relação sexual.

Regulação Hormonal Durante o Ciclo Menstrual

As células superficiais do epitélio vaginal estão continuamente descamando e a natureza dessas células é influenciada pelo ambiente hormonal. O estrógeno estimula a proliferação do epitélio vaginal e aumenta seu conteúdo de glicogênio (referido como “cornificação”, mas, nos humanos, não ocorre a verdadeira cornificação ou queratinização). O glicogênio é metabolizado em ácido láctico por lactobacilos comensais, mantendo assim um ambiente ácido. Isso inibe a infecção por bactérias e fungos não-comensais. A progesterona aumenta a descamação das células epiteliais.

A Genitália Externa

Estrutura e Função

A genitália externa feminina é circundada pelos pequenos lábios (homólogos do escroto) lateralmente e pelo monte púbico anteriormente (Fig. 44.25). A vulva se refere coletivamente a uma área que inclui os grandes lábios e o monte púbico mais os pequenos lábios, o clitóris, o vestíbulo da vagina, os bulbos vestibulares (glândulas) e o orifício uretral externo. A vulva é também referida como o pudendo pelos clínicos. As estruturas da vulva servem às funções de excitação sexual e clímax, direcionando o fluxo da urina e parcialmente cobrindo a abertura da vagina, inibindo, assim, a entrada de agentes patogênicos.

O clitóris é o homólogo embriológico do pênis e é composto por dois corpos cavernosos, que ligam o clitóris ao ramo isquiopúbico e uma glândula. Essas estruturas são compostas de tecido erétil e sofrem o processo de ereção essencialmente da mesma maneira que o pênis. Ao contrário do pênis, o tecido do clitóris é completamente separado da uretra. Assim, o clitóris está envolvido na excitação sexual e clímax no orgasmo. A vagina também está envolvida na satisfação sexual, mas também serve como órgão copulatório e canal de parto.

Regulação Hormonal Durante o Ciclo Menstrual

As estruturas da vulva não apresentam alterações marcantes durante o ciclo menstrual. No entanto, a saúde e a função dessas estruturas dependem do suporte hormonal. A genitália externa e a vagina são sensíveis aos andrógenos (testosterona e di-hidrotestosterona) e ao estrógeno. Os andrógenos também atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) para aumentar a libido nas mulheres.

Biologia do Estradiol-17 β e da Progesterona

Efeitos Biológicos do Estrógeno e da Progesterona

O estradiol-17 β e a progesterona flutuam durante o ciclo menstrual e eles têm múltiplos efeitos que podem ser categorizados de acordo com eles estarem diretamente relacionados ao sistema reprodutor ou não. Ambos os hormônios têm efeitos profundos no ovário, oviduto, útero, colo do útero, vagina e genitália externa e no hipotálamo e hipófise. O estrógeno e a progesterona também têm efeitos importantes sobre tecidos não-reprodutores:

Ossos: O estrógeno é necessário para o fechamento das placas epifisárias dos ossos longos em ambos os sexos. O estradiol-17 β tem um efeito anabólico e calciotrópico ósseo (Cap. 40). Ele estimula a absorção intestinal de Ca⁺⁺.

O estradiol-17 β é também um dos reguladores mais potentes da função dos osteoblastos e dos osteoclastos. O estrógeno promove a sobrevivência dos osteoblastos e a apoptose dos osteoclastos, favorecendo, assim, a formação óssea sobre a reabsorção. Baixos níveis de estrógeno associados à menopausa podem levar à perda óssea e à osteoporose.

Fígado: O efeito geral do estradiol-17 β sobre o fígado é o de melhorar os perfis das lipoproteínas circulantes. O estrógeno aumenta a expressão do receptor de LDL, aumentando, deste modo, o clearance das partículas de LDL ricas em colesterol pelo fígado. O estrógeno também aumenta os níveis circulantes de HDL. O estrógeno regula a produção hepática de várias proteínas de transporte, incluindo a proteína de ligação ao cortisol, a proteína de ligação ao hormônio tireoidiano e a SHBG.

Órgãos cardiovasculares: Mulheres pré-menopausadas apresentam significativamente menos doenças cardiovasculares do que os homens ou as mulheres pós-menopausadas. O estrógeno promove a vasodilatação através do aumento da produção de óxido nítrico, que relaxa o músculo liso vascular e inibe a ativação plaquetária. Polimorfismos de único nucleotídeo no gene do receptor de estrógeno têm sido associados ao aumento de doença cardiovascular.

Tegumento: O estrógeno e a progesterona mantêm a pele lisa e saudável com espessura epidérmica e dérmica normal. O estrógeno estimula a proliferação e inibe a apoptose dos queratinócitos. Na derme, estrógeno e a progesterona aumentam a síntese de colágeno e inibem a degradação do colágeno suprimindo as

metaloproteinases de matriz. O estrogênio também aumenta a produção e a deposição de glicosaminoglicanos na derme e promove a cicatrização de feridas.

SNC: O estrogênio é neuroprotetor — isto é, inibe a morte neuronal em resposta à hipóxia ou outras injúrias. Os efeitos positivos do estrogênio na angiogênese podem explicar algumas das ações benéficas e estimulantes do estrogênio no SNC. A progesterona atua no hipotálamo para aumentar o ponto de ajuste para a termorregulação, elevando, assim, a temperatura corporal em aproximadamente 0,5 °F. Essa é a base para a utilização de aferições de temperatura corporal para determinar se a ovulação ocorreu. A progesterona é um depressor do SNC. A perda de progesterona no desaparecimento do corpo lúteo da menstruação é a base da disforia pré-menstrual (síndrome pré-menstrual [SPM]). A progesterona também atua no tronco encefálico para sensibilizar a resposta ventilatória à P_{CO_2} de modo que a ventilação aumenta e a P_{CO_2} diminui.

Tecido adiposo: O estrogênio diminui o tecido adiposo diminuindo a atividade da lipoproteína lipase e aumentando a lipase sensível aos hormônios (i.e., possui um efeito lipolítico). A perda de estrogênio resulta no acúmulo de tecido adiposo, especialmente no abdômen.

Transporte e Metabolismo dos Esteroides Ovarianos

Os hormônios esteroides são levemente solúveis no sangue e estão ligados às proteínas plasmáticas. Aproximadamente 60% do estrogênio é transportado ligado à SHBG, 20% é ligado à albumina e 20% está na forma livre. A progesterona se liga principalmente à globulina ligadora do cortisol (transcortina) e à albumina. Uma vez que possui afinidade de ligação relativamente baixa a estas proteínas, a sua meia-vida circulante é de cerca de cinco minutos.

Embora o ovário seja o principal local de produção de estrogênio, a aromatização periférica de andrógenos para estrógenos pode gerar níveis localmente altos de estradiol-17 β em alguns tecidos. A conversão periférica dos andrógenos adrenais e ovarianos serve como importante fonte de estrogênio após a menopausa (discutido mais adiante). O fato de a CYP19 (aromatase) ser expressa na mama é a base para o uso de inibidores da aromatase no tratamento do câncer da mama dependente de estrogênio em mulheres pós-menopausadas.

Os estrógenos e as progestinas são degradados no fígado a metabólitos inativos conjugados com sulfato ou glicuronídeo e excretados na urina. Os principais metabólitos do estradiol incluem estrona, estriol e catecolestrógenos (2-hidroxiestrona e 2-metoxiestrona). O principal metabólito da progesterona é pregnanediol, que é conjugado ao glicuronídeo e excretado na urina.

Ontogenia dos Sistemas Reprodutores

Ao contrário da maioria dos outros sistemas de órgãos, os sistemas reprodutores sofrem alterações significativas em sua atividade durante a vida de um homem ou uma mulher (Fig. 44.29). O desenvolvimento dos sistemas reprodutores ocorre no útero e resulta em fetos femininos ou masculinos. Após o nascimento e durante a infância, os sistemas reprodutores são em grande parte quiescentes. Na puberdade, os eixos hipotalâmico-hipofisário-gonadal amadurecem e as gônadas começam a produzir esteroides sexuais que, por sua vez, induzem as alterações sexualmente dimórficas na aparência e no comportamento associado a homens e mulheres. A vida reprodutiva das mulheres é determinada pela sua reserva ovariana e pelo grau de desenvolvimento folicular (consulte anteriormente) e termina na menopausa, geralmente na quinta década de vida. A perda da produção de estrogênio pelos ovários tem um claro impacto clínico em muitas mulheres pós-menopausadas. Os homens continuam a produzir espermatozoides ao longo da vida, mas podem apresentar um declínio na produção de andrógenos (andropausa), que está associada às suas próprias sequelas clínicas.

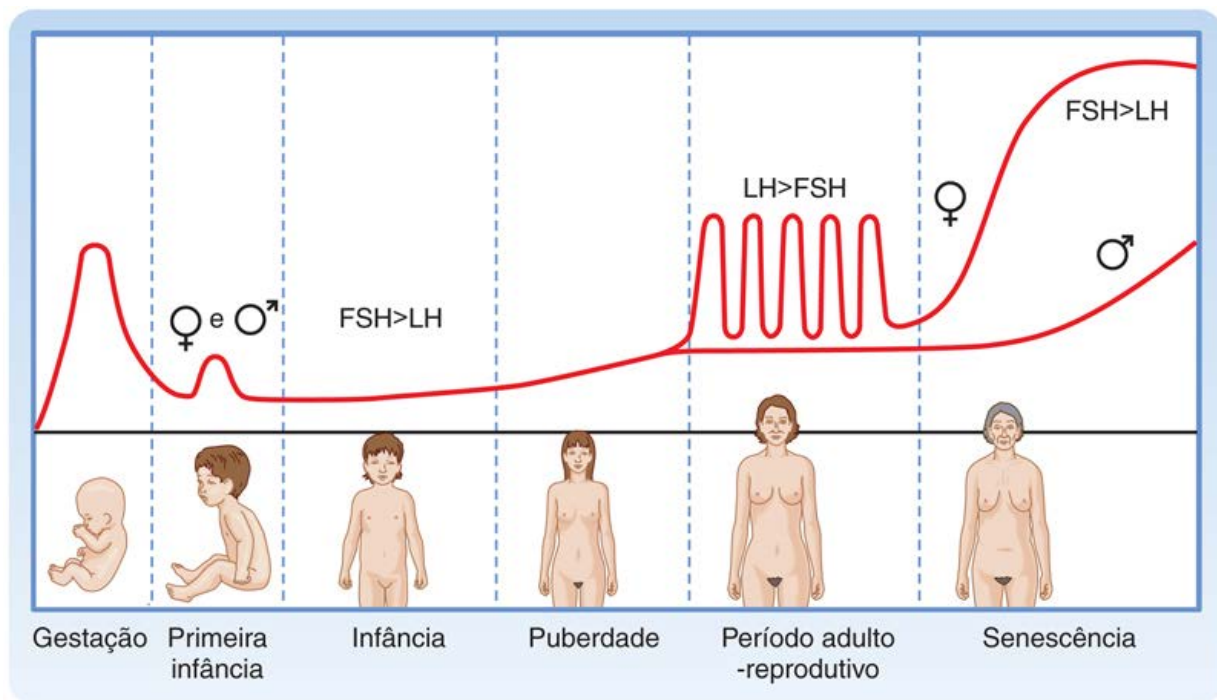


FIG. 44.29 Padrão de secreção de gonadotrofina ao longo da vida. Observe os picos transitórios durante a gestação e início da infância e os baixos níveis subsequentes na infância. As mulheres subsequentemente apresentam exacerbações cíclicas mensais, com o hormônio luteinizante (LH) excedendo o hormônio folículo-estimulante (FSH); os homens não. Ambos os gêneros mostram aumento da produção de gonadotrofina após 50 anos, com o FSH excedendo o LH.

Gestação

O sistema reprodutivo das mulheres sofre mudanças dramáticas durante a gestação. A produção de gonadotrofina e esteroides gonadais é trocada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano materno, que é fortemente reprimido durante a gestação, para a placenta fetal. De fato, esta é a função endócrina do tecido placentário que (1) mantém um útero grávido quiescente, (2) altera a fisiologia materna para assegurar uma nutrição fetal no útero, (3) alteram a função hipofisária materna e o desenvolvimento da glândula mamária para assegurar uma nutrição fetal contínua após o nascimento e (4) determina o tempo do trabalho de parto e do parto (também chamado de parturição). A placenta também desempenha um papel importante na produção de testosterona fetal e na diferenciação masculina do sistema reprodutor antes do hipotálamo e da hipófise fetais se desenvolverem em um eixo funcional.

Fertilização, Início da Embriogênese, Implantação e Placentação

Sincronização com o Ovário Materno e Função Reprodutiva

A fertilização, o início da embriogênese, a implantação e o início da gestação estão todas sincronizados com o ciclo menstrual humano (Fig. 44.30). Pouco antes da ovulação, o ovário está no estágio folicular tardio e produz altos níveis de estrógeno. O estrógeno promove o crescimento do endométrio uterino e induz a expressão do receptor de progesterona. O estrógeno induz, em última instância, o aumento de LH que, por sua vez, induz maturação meiótica do ovócito e a ovulação do complexo cumulus-ovócito.

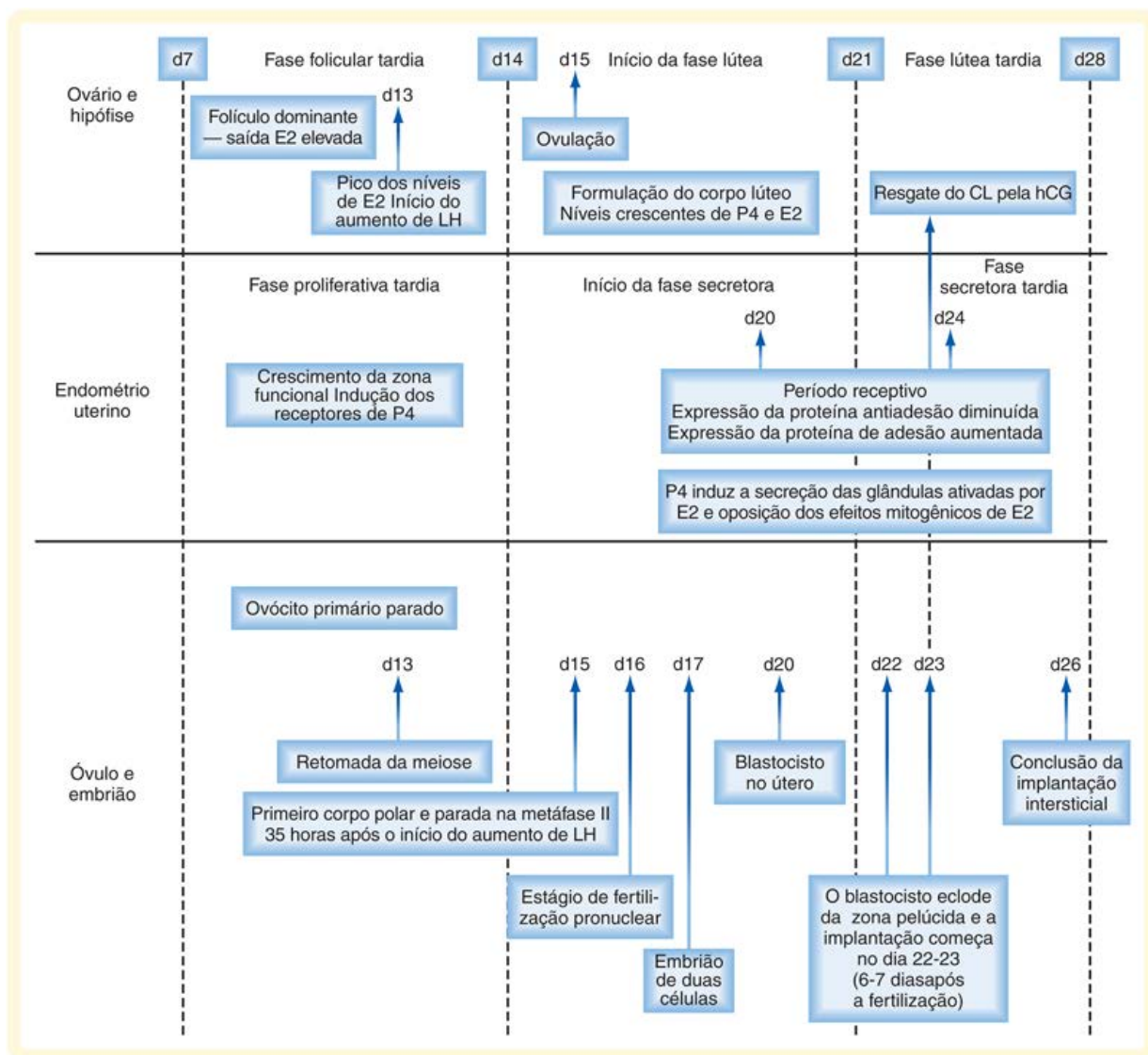


FIG. 44.30 Sincronização dos eventos do ciclo menstrual (ovário e endométrio) com a fertilização, o início do desenvolvimento embrionário no oviduto e a implantação do embrião (blastocisto) no endométrio uterino. E₂, estradiol; P4, progesterona. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Os eventos entre a fecundação e a implantação levam cerca de seis dias para serem concluídos, de modo que a implantação ocorre ao redor do dia 22 do ciclo menstrual. Nesse momento, o ovário está na metade da fase e secretando grandes quantidades de progesterona. A progesterona estimula a secreção das glândulas uterinas, que fornecem nutrientes ao embrião. Isso é chamado de nutrição histotrófica e é um modo importante de transferência materno-fetal de nutrientes durante o primeiro trimestre da gestação, após o qual é substituído pela nutrição hemotrófica (ver mais adiante). A progesterona inibe a contração do miométrio e previne a liberação de fatores parácrinos (por exemplo, citocinas, prostaglandinas, quimiocinas e vasoconstritores) que levam à menstruação. A progesterona induz a “janela de receptividade” no endométrio uterino, que ocorre entre o dia 20 e o dia 24 do ciclo menstrual. Essa fase receptiva está associada ao aumento da adesividade do epitélio endometrial e envolve a formação de extensões celulares chamadas pinópodos na superfície apical do epitélio endometrial, juntamente com o aumento da expressão de proteínas adesivas (por exemplo, integrinas, caderinas) e diminuição da expressão de proteínas antiadesivas (por exemplo, mucinas) na membrana celular apical.

Quando um óvulo fertilizado se implanta no útero, o endométrio uterino está em sua espessura total, está secretando ativamente e é capaz de aderir firmemente ao embrião implantado.

Fertilização

Na fertilização é realizada a recombinação do material genético para formar um novo organismo geneticamente distinto e o início dos eventos que iniciam o desenvolvimento embrionário. Devem ocorrer vários passos para se obter uma fertilização bem-sucedida (não assistida) (Fig. 44.31):

Etapa 1: Penetração do cumulus expandido pelo espermatozoide. Isso envolve a digestão da matriz extracelular do cumulus por uma hialuronidase de membrana, a PH-20.

Etapa 2: Penetração da zona pelúcida pelo espermatozoide. Isso envolve a ligação do espermatozoide à proteína de zona ZP3 (passo 2a), que induz a liberação das enzimas acrossômicas (denominada reação acrossômica (passo

2b). O espermatozoide se liga secundariamente a outra proteína de zona, ZP2 (passo 2c), enquanto a zona pelúcida é digerida e o espermatozoide nada através óvulo (passo 2d).

Etapa 3: Ocorre a fusão do espermatozoide com a membrana do óvulo.

Etapa 4: Ocorre uma cascata de sinalização do Ca^{++} (Cap. 3).

Etapa 5: A cascata de sinalização ativa a exocitose de vesículas cheias de enzimas chamadas grânulos corticais, que residem na região mais externa ou cortical do óvulo não fertilizado. As enzimas contidas nos grânulos corticais são liberadas para o exterior do óvulo após a exocitose. Essas enzimas modificam ZP2 e ZP3 da zona pelúcida, de forma que ZP2 não pode mais se ligar aos espermatozoides cujos acrossomos reagiram e ZP3 não pode mais ligar aos espermatozoides com o acrossomo capacitado intacto. Assim, apenas um espermatozoide normalmente entra no óvulo. Ocasionalmente, mais de um espermatozoide entra no óvulo. Isso resulta em uma célula triploide, que é incapaz de continuar a se desenvolver. Portanto, a prevenção da poliespermia é fundamental para o desenvolvimento normal do óvulo fertilizado.

Etapa 6: O espermatozoide inteiro entra no óvulo durante a fusão. O flagelo e as mitocôndrias se desintegram, de modo que a maior parte do DNA mitocondrial das células é derivado da mãe. Uma vez dentro do óvulo, ocorre a descondensação do DNA do espermatozoide. Uma membrana chamada pronúcleo se forma em torno do DNA do espermatozoide quando o óvulo recém-ativado conclui a segunda divisão meiótica.

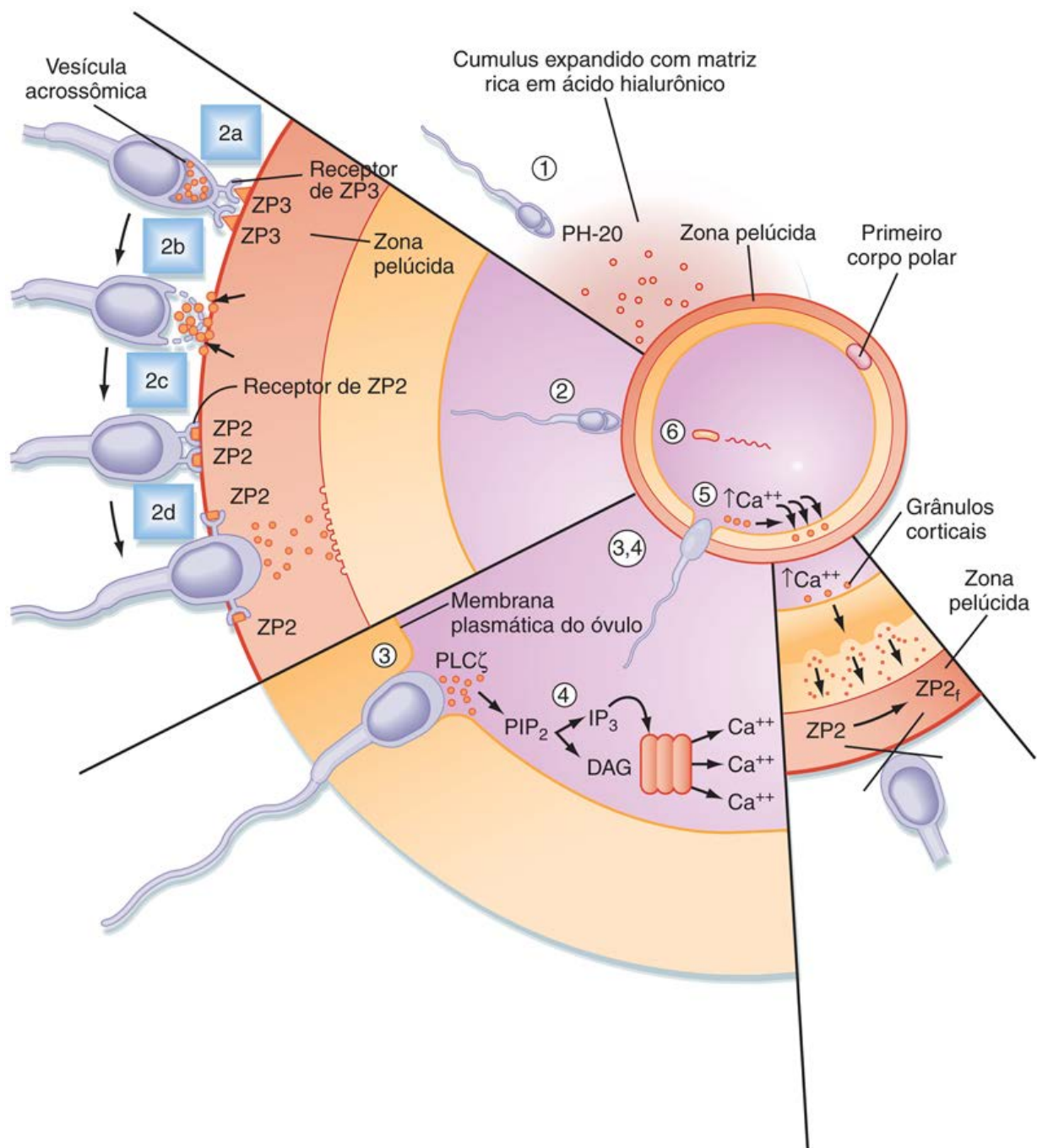
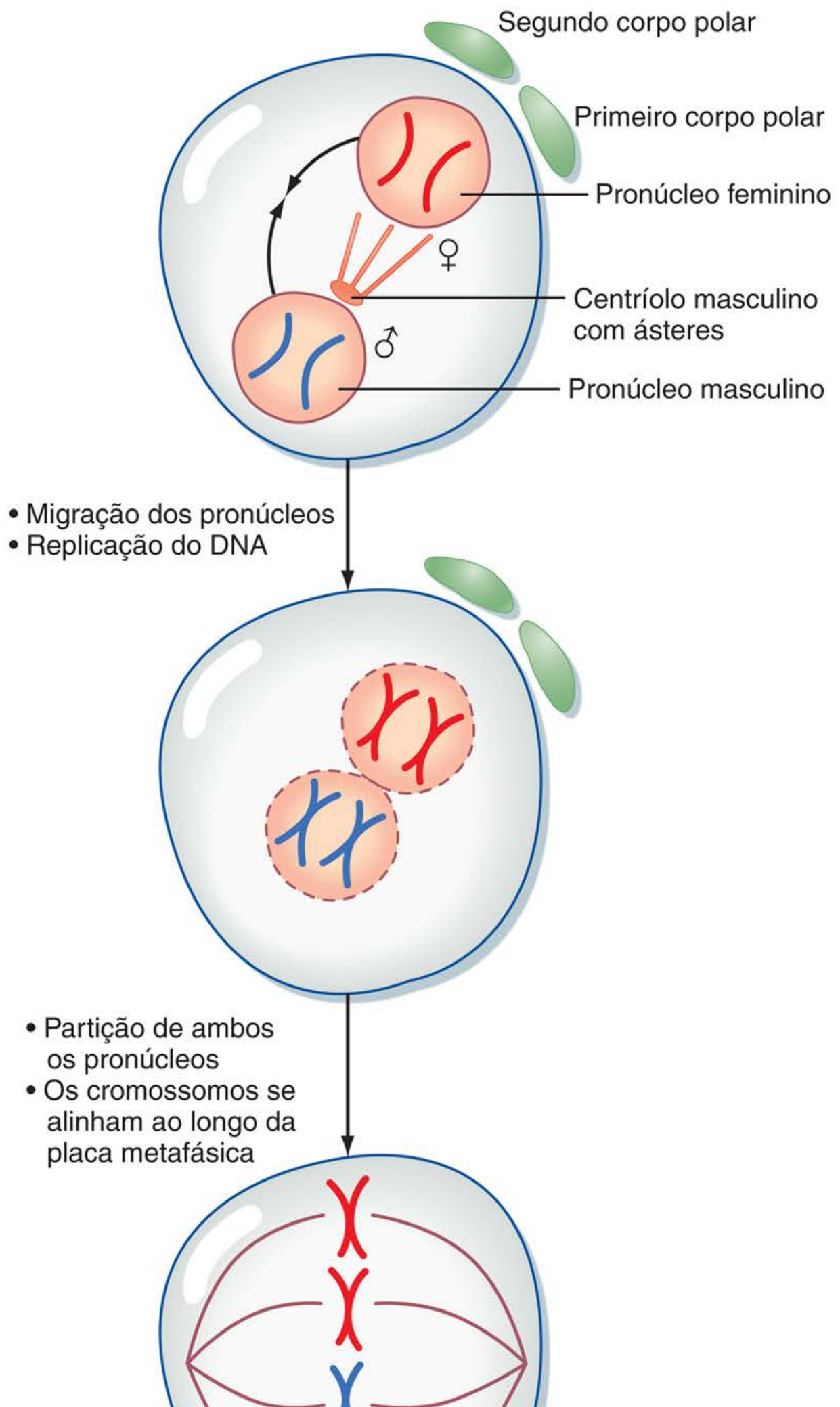


FIG. 44.31 Eventos envolvidos na fertilização (consulte o texto para detalhes). (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Em óvulos de mamífero, uma grande liberação inicial de Ca^{++} é seguida de uma série de oscilações subsequentes menores de Ca^{++} que podem durar horas.

Uma das principais consequências dessa via de sinalização é que ela desperta o óvulo metabolicamente quiescente para que ele possa retomar a meiose e iniciar o desenvolvimento embrionário. Esse processo é chamado ativação do óvulo.

O óvulo ativado conclui a segunda divisão meiótica à medida que o DNA do espermatozoide se condensa e um pronúcleo se forma em torno dele (Fig. 44.32). Uma vez que o óvulo tenha concluído a meiose, um pronúcleo se forma em torno dos cromossomos femininos também. Um centrossomo contribuído pelo espermatozoide se transforma em um centro organizador de microtúbulos, do qual os microtúbulos se estendem até contatarem o pronúcleo feminino. O DNA masculino e feminino se replicam quando os dois pronúcleos são agrupados. Quando os pronúcleos se contatam, as membranas nucleares se partem e os cromossomos se alinham em uma placa metafásica comum e ocorre a primeira clivagem.



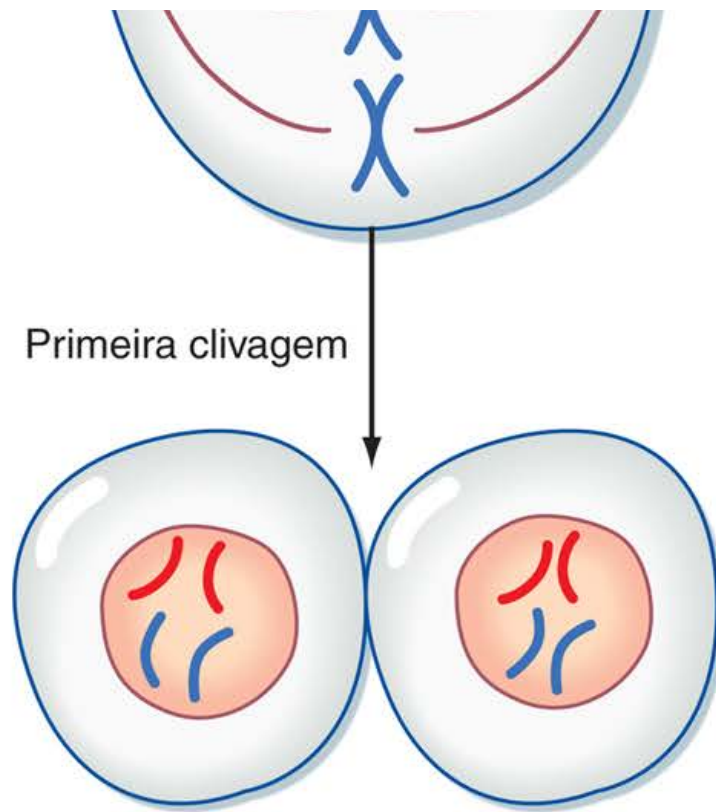


FIG. 44.32 Visão geral dos eventos genéticos após a fecundação até a primeira clivagem embrionária. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Início da Embriogênese e Implantação

A fertilização ocorre tipicamente nos dias 16 a 17 do ciclo de menstrual e a implantação ocorre cerca de seis dias mais tarde. Assim, a primeira semana de embriogênese ocorre dentro dos lúmens do oviduto e do útero. Durante a maior parte deste tempo, o embrião permanece encapsulado pela zona pelúcida. As primeiras duas clivagens levam cerca de dois dias e o embrião atinge uma mórula de 16 células em três dias. As células externas da mórula se tornam firmemente adesivas entre si e começam a transportar fluido para a massa embrionária. Durante os dias 4 e 5, o transporte de fluido gera uma cavidade chamada cavidade do blastocisto e o embrião é agora chamado de blastocisto (Fig. 44.33). O blastocisto é composto por duas subpopulações de células: uma massa celular interna excêntrica e uma camada epitelial externa de trofoblastos. A região da camada de trofoblastos imediatamente adjacente à massa celular interna é conhecida como o polo embrionário e é essa região que se liga ao endométrio uterino na implantação (Fig. 44.33).

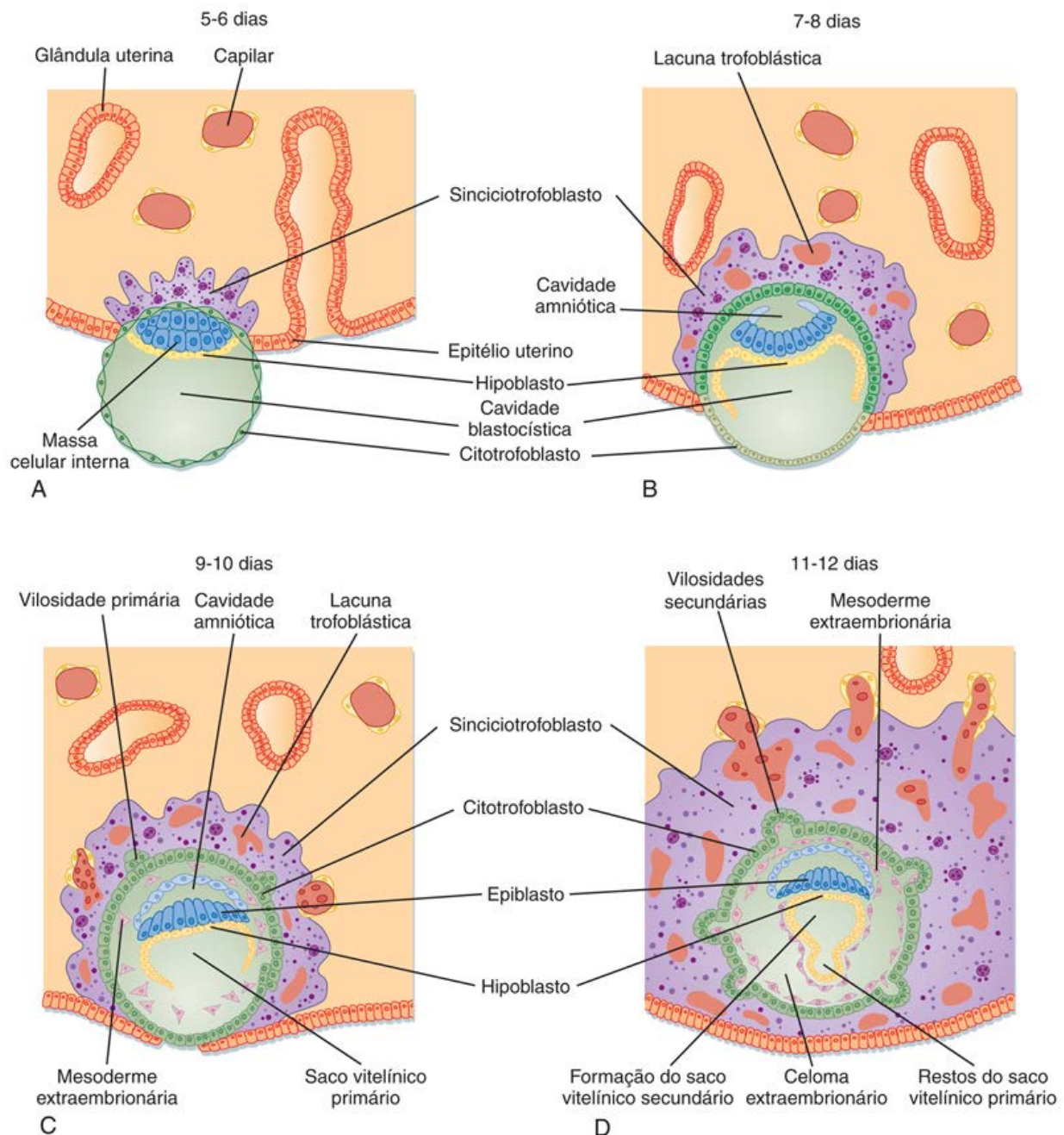


FIG. 44.33 A, Início da implantação. O trofoblasto se diferenciou nas camadas citotrofoblasto e sinciotrofoblasto. B, À medida que a camada de sinciotrofoblastos aumenta de tamanho e invade mais profundamente, essa camada começa a rodear e a erodir os vasos maternos, formando lacunas preenchidas com sangue materno. C, A implantação intersticial está quase concluída. Formam-se extensões de citotrofoblastos que se tornarão cobertas por uma camada de sinciotrofoblasto. Nesse ponto, são chamadas de “vilosidade primária”. D, A implantação intersticial está concluída. A mesoderme extraembrionária se desenvolve a partir das camadas epiteliais (âmnio, saco vitelínico primário) e formará uma camada interna das vilosidades, formando as “vilosidades secundárias”. Em última análise, a mesoderme dará origem aos vasos sanguíneos umbilicais dentro do núcleo da vilosidade, formando, assim, as vilosidades terciárias. (De Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Philadelphia: Mosby; 2004).

O embrião reside dentro do oviduto durante os três primeiros dias e depois entra no útero. Nos dias 5 a 6 de desenvolvimento, os trofoblastos do blastocisto secretam proteases que digerem a zona pelúcida externa. Nesse ponto, correspondente a cerca do dia 22 do ciclo menstrual, o blastocisto “eclodido” é capaz de aderir e se implantar no endométrio uterino receptivo (Fig. 44.33).

No momento da ligação e implantação, os trofoblastos se diferenciam em dois tipos celulares: uma camada interna de citotrofoblastos e uma camada externa de sinciotrofoblastos multinucleares/multicelulares (Fig. 44.33). Os citotrofoblastos fornecem, inicialmente, uma camada de alimentação de células continuamente em divisão. Os sinciotrofoblastos realizam, inicialmente, três tipos gerais de função: adesiva, invasiva e endócrina. Os sinciotrofoblastos expressam proteínas superficiais adesivas (i.e., caderinas e integrinas) que se ligam ao epitélio da superfície uterina e, conforme o embrião se implanta, aos componentes da matriz extracelular uterina. Em seres humanos, o embrião se insere completamente na camada superficial do endométrio (Fig. 44.33). Esse modo de implantação, chamado de implantação intersticial, é o mais invasivo entre os mamíferos placentários. A implantação invasiva envolve a migração apoiada pela

aderência dos sinciotrofoblastos no endométrio, juntamente com a decomposição da matriz extracelular pela secreção de metaloproteinases de matriz e de outras enzimas hidrolíticas.

A função endócrina começa com o início da implantação, quando os sinciotrofoblastos passam a secretar a proteína semelhante ao LH hCG, que mantém a viabilidade do corpo lúteo e, portanto, a secreção de progesterona. Os sinciotrofoblastos também se tornam altamente esteroidogênicos. Após 10 semanas, os sinciotrofoblastos adquirem a capacidade de produzir progesterona em níveis suficientes para manter a gestação independentemente de um corpo lúteo. Os sinciotrofoblastos produzem vários outros hormônios, bem como enzimas que modificam hormônios.

Conforme a implantação e a placentação progridem, os sinciotrofoblastos assumem as importantes funções de fagocitose (durante a nutrição histotrófica) e a transferência placentária bidirecional de gases, nutrientes e resíduos. A troca entre os sinciotrofoblastos envolve a difusão (por exemplo, gases), transporte facilitado (por exemplo, transferência de glucose mediada por GLUT1), transporte ativo (por exemplo, aminoácidos por transportadores específicos) e pinocitose/transcitose (por exemplo, de complexos ferro-transferrina).

Há também uma resposta materna à implantação, que envolve a transformação do estroma endometrial. Essa resposta, chamada de decidualização, envolve um aumento das células do estroma à medida que se tornam células decíduais cheias de lipídios e glicogênio (neste momento, o endométrio é referido como a decídua). A decídua forma uma camada epitelial com junções adesivas que inibem a migração do embrião implantado. A decídua também secreta fatores como inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) que moderam a atividade das enzimas hidrolíticas derivadas do sinciotrofoblasto na matriz endometrial. Consequentemente, a decidualização permite a invasão regulada durante a implantação. Normalmente, o embrião em implantação e a placenta não se estendem e envolvem o miométrio.



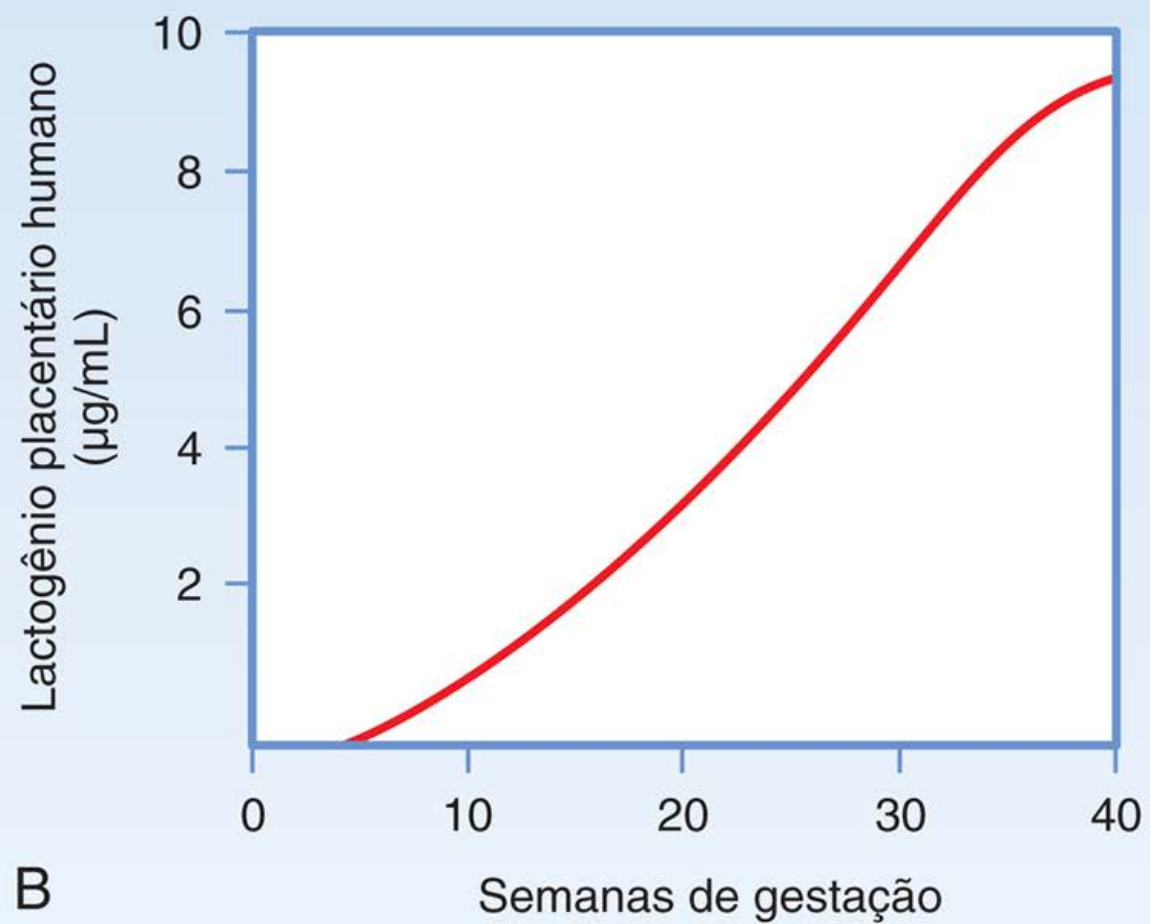
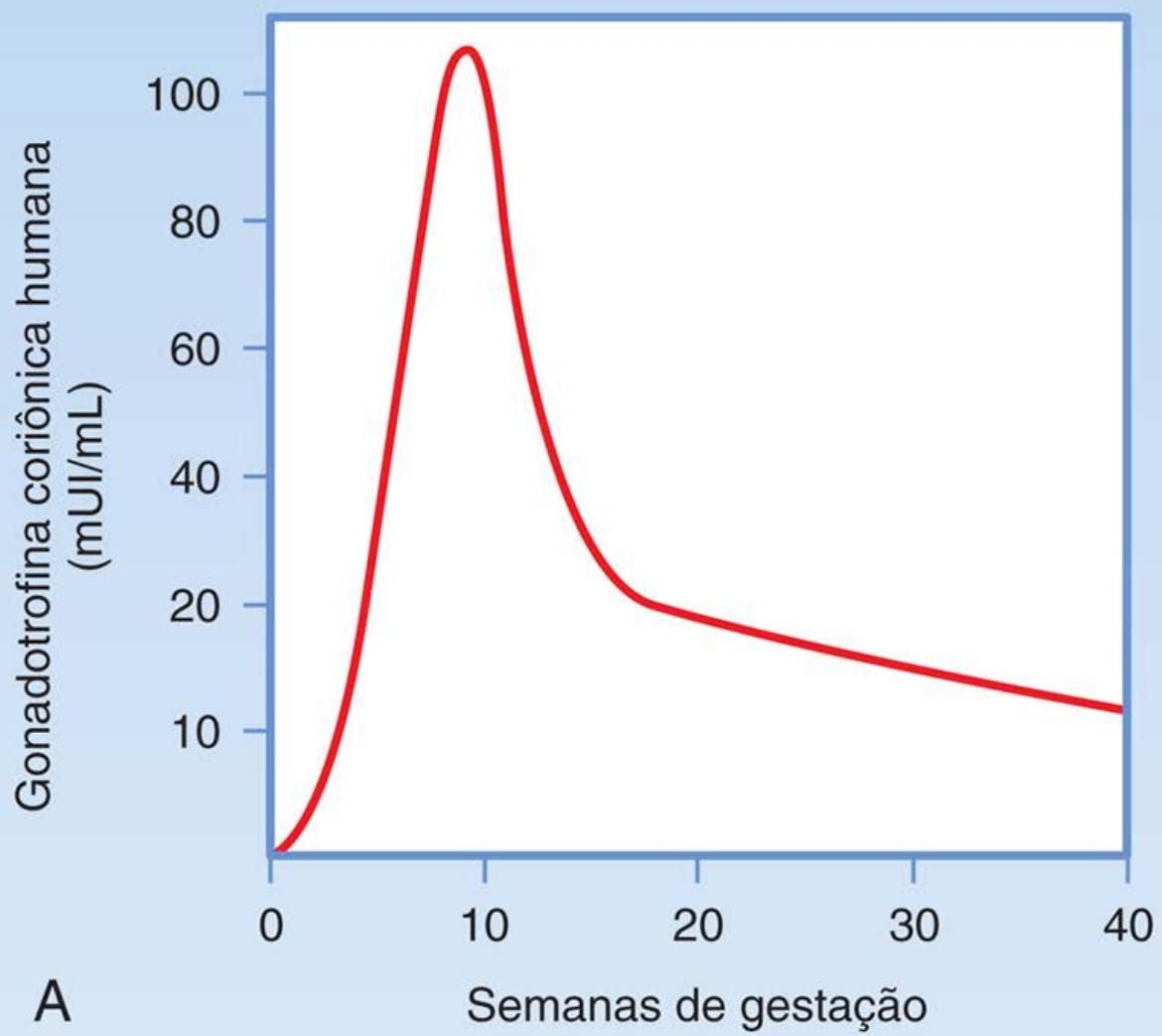
Na clínica

Placenta acreta é o enterramento do embrião completamente dentro do endométrio e a adesão da placenta ao miométrio, uma condição associada à hemorragia pós-parto potencialmente fatal. A resposta decidual ocorre apenas no útero. Assim, a natureza altamente invasiva do embrião humano acarreta um risco considerável à mãe no caso de uma implantação ectópica. Implantação ectópica se refere à implantação de um embrião em um local diferente do útero e gestação ectópica se refere a um embrião em desenvolvimento em um local de implantação ectópica. A maioria das gestações ectópicas (>90%) ocorre dentro dos ovidutos (chamadas de gestações tubárias), mas também pode ocorrer no ovário e na cavidade abdominal. A implantação nos ovidutos é frequentemente associada à infecção prolongada e inflamação (chamada de doença inflamatória pélvica) e obstrução da tuba. Em uma gestação tubária, a natureza altamente invasiva do sinciotrofoblasto humano, que normalmente é moderada pela resposta decidual uterina, geralmente leva ao enterramento do embrião implantado dentro da parede do oviduto. Embora as gestações abdominais possam prosseguir a termo, as gestações ovidutais não detectadas geralmente levam à ruptura da parede do oviduto. A hemorragia interna resultante pode ser catastrófica para a mãe e requer intervenção cirúrgica imediata.

Endocrinologia Placentária

Gonadotrofina Coriônica Humana

O primeiro hormônio produzido pelos sinciotrofoblastos é a hCG, que está estruturalmente relacionada aos hormônios glicoproteicos da hipófise (Cap. 41). Como tal, a hCG é composta por uma subunidade de α -glicoproteína comum (α -GSU) e uma subunidade hormônio específica β (β -hCG). Os anticorpos utilizados para detectar a hCG (i.e., em ensaios laboratoriais e testes de gestação sem receita) são concebidos para detectar especificamente a subunidade β . A hCG é muito semelhante à LH e se liga com alta afinidade ao receptor de LH. A subunidade β da hCG é mais longa do que a do LH e contém mais locais para glicosilação, o que aumenta grandemente a meia-vida da hCG para 24 a 30 horas. A estabilidade da hCG lhe permite se acumular rapidamente na circulação materna de tal forma que a hCG é detectável no soro materno no período de 24 horas após a implantação. Os níveis séricos de hCG dobram a cada dois dias durante as primeiras seis semanas e atingem o pico em cerca de 10 semanas. A hCG sérica diminui então para um nível constante em cerca de 50% do valor do pico (Fig. 44.34A).



A principal ação da hCG é estimular os receptores de LH do corpo lúteo. Isso previne a luteólise e mantém um nível elevado de produção de progesterona derivada do corpo lúteo durante as primeiras 10 semanas. O rápido aumento da hCG é responsável pelas náuseas do “enjoo matinal” associadas ao início da gestação. Uma pequena quantidade (i.e., 1%-10%) da hCG entra na circulação fetal. A hCG estimula as células de Leydig fetais a produzir testosterona antes que o eixo gonadotrófico fetal esteja completamente maduro. A hCG também estimula o córtex adrenal fetal (ver mais adiante) durante o primeiro trimestre.

Progesterona

A placenta produz uma quantidade elevada de progesterona, que é absolutamente necessária para manter um miométrio quiescente e um útero grávido. A produção de progesterona pela placenta é amplamente desregulada — a placenta produz tanta progesterona quanto o suprimento de colesterol e os níveis de CYP11A1 e 3 β -HSD permitem (Fig. 44.35). Notavelmente, a esteroidogênese placentária difere daquela do córtex adrenal, ovários e testículos uma vez que o colesterol é transferido para as mitocôndrias placentárias por um mecanismo que é independente da proteína StAR. Assim, este primeiro passo na esteroidogênese não é um passo regulado limitante da taxa na placenta, uma vez que ocorre em outras glândulas esteroidogênicas. Isso significa que os fetos com uma mutação inativadora na proteína StAR desenvolverão hiperplasia adrenal congênita lipóide (Cap. 43) e hipogonadismo, mas terão níveis normais de progesterona produzidos pela placenta. A produção de progesterona pela placenta não necessita de tecido fetal. Consequentemente, os níveis de progesterona são amplamente independentes da saúde fetal e não podem ser usados como medida da saúde fetal. Os níveis de progesterona materna continuam a aumentar durante a gestação.

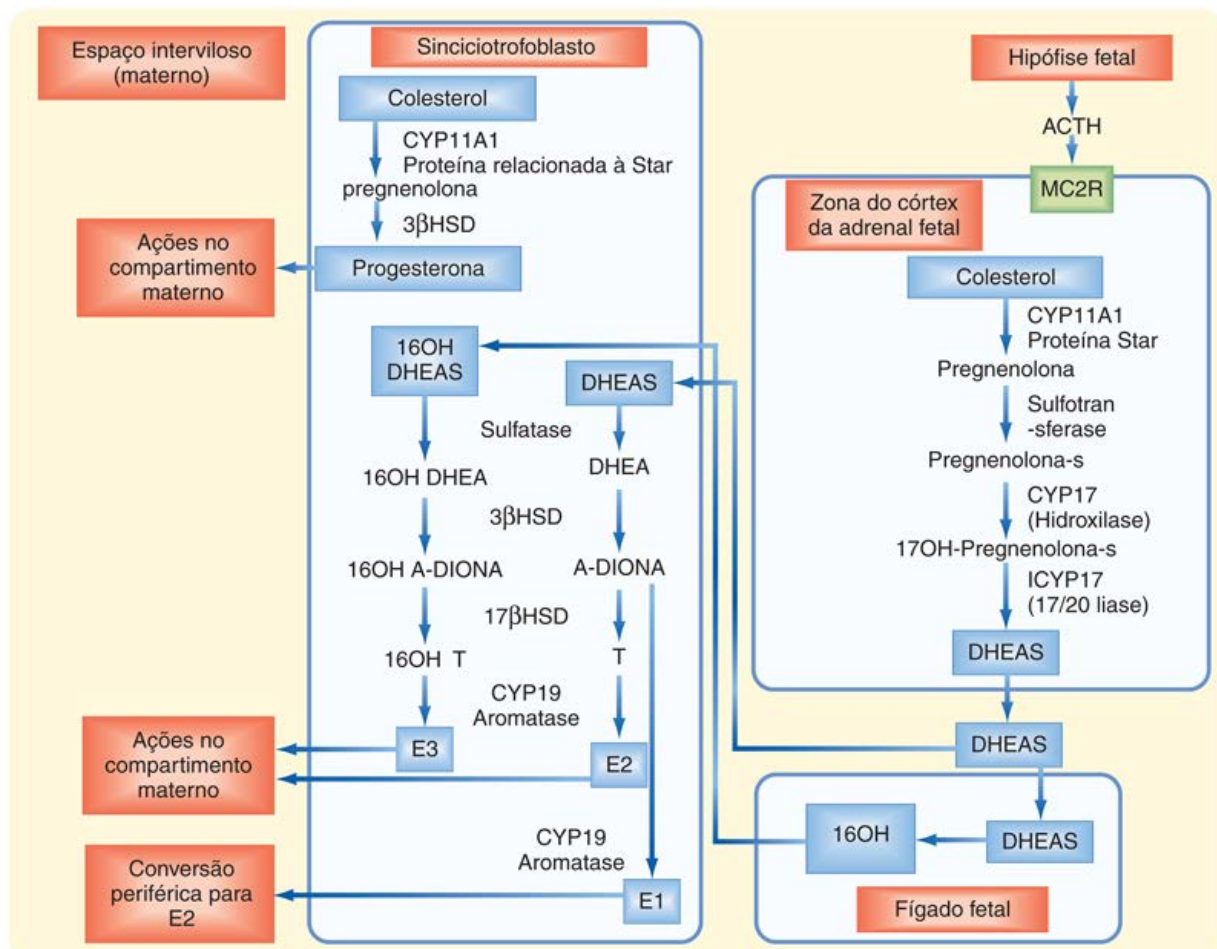


FIG. 44.35 Produção de progesterona pelo sinciotrofoblasto e de estrógenos pela unidade fetoplacentária.

A progesterona é liberada principalmente na circulação materna e é necessária para a implantação e manutenção da gestação. A progesterona também possui vários efeitos sobre a fisiologia materna e induz o crescimento e a diferenciação da mama. A mudança da progesterona derivada do corpo lúteo para a progesterona derivada da placenta (referida como mudança lúteo-placentária) é concluída aproximadamente na oitava semana de gestação. A progesterona (e a pregnenolona) são utilizadas pela zona de transição do córtex fetal para produzir cortisol no final da gestação.

Estrógeno

Os estrógenos também são produzidos pelos sinciotrofoblastos. Os sinciotrofoblastos são semelhantes às células da granulosa do ovário, na medida em que não possuem CYP17 e são dependentes de outro tipo celular para fornecer andrógenos de 19 carbonos para aromatização (Fig. 44.35). Estas células produtoras de andrógenos residem no córtex da adrenal fetal.

O córtex da adrenal fetal contém uma zona definida externa, uma zona de transição média e uma zona fetal interna.

As zonas definida e de transição dão origem à zona glomerulosa e zona fasciculada, respectivamente. A síntese de aldosterona é iniciada perto do parto. A síntese do cortisol inicia aos seis meses e aumenta durante o final da gestação. A zona fetal é a parte predominante do córtex da adrenal no feto; ela constitui 80% da massa da grande adrenal fetal e é o local da maior parte da esteroidogênese da adrenal fetal. A zona fetal se assemelha fortemente à zona reticular na medida em que expressa pouca ou nenhuma 3β -HSD (Fig. 44.35). A zona fetal libera principalmente a forma sulfatada do andrógeno inativo sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) durante a maior parte da gestação. A produção de DHEAS a partir da adrenal fetal é absolutamente dependente do ACTH fetal da hipófise fetal até ao final do primeiro trimestre.

A DHEAS liberada da zona fetal possui dois destinos. Primeiro, a DHEAS pode ir diretamente para o sinciotrofoblasto, onde é dessulfatada por uma esteroide sulfatase placentária e utilizada como um substrato de 19 carbonos para a síntese de estradiol-17 β e estrona (Fig. 44.35). O segundo destino da DHEAS é a 16-hidroxilação no fígado fetal pela enzima CYP3A7. A 16-Hidroxil-DHEAS é então convertida pelos sinciotrofoblastos ao principal estrógeno da gestação, o estriol (Fig. 44.35). Na ictiose ligada ao X, a esteroide sulfatase é baixa ou ausente, resultando na perda da produção de estrógeno ativo (i.e., dessulfatado) pela unidade fetoplacentária. A gestação é normal, mas porque os estrógenos promovem o parto, a gestação é prolongada e termina geralmente com o trabalho de parto induzido pelo médico. O bebê apresenta um distúrbio cutâneo de graus de severidade diversos que é chamado ictiose (pele escamosa), devido ao acúmulo de camadas de células soltas dentro do estrato córneo. Esta forma de ictiose é imediatamente tratável por cremes tópicos.

Os níveis de estrógeno materno aumentam durante a gestação. Como a produção de estrógeno depende de um feto saudável, os níveis de estriol podem ser usados como uma medida da saúde fetal. O termo coletivo usado para os sinciotrofoblastos e órgãos fetais no contexto da produção de estrógeno é unidade fetoplacentária. Os estrógenos aumentam o fluxo sanguíneo uteroplacentário, melhoram a expressão do receptor de LDL nos sinciotrofoblastos e induzem vários componentes (p. ex., prostaglandinas, receptores de ocitocina) envolvidos no parto. Os estrógenos aumentam o crescimento da mama direta e indiretamente através da estimulação da produção de prolactina hipofisária materna. Os estrógenos também aumentam o tamanho e o número de lactotrofos, aumentando, assim, a massa hipofisária global em mais de duas vezes no final da gestação. Os estrógenos também afetam vários outros aspectos da fisiologia materna.

Lactogênio Placentário Humano

O lactogênio placentário humano (hPL), também chamado de somatomatotrofina coriônica humana (hCS), é um hormônio proteico de 191 aminoácidos produzido no sinciotrofoblasto, o qual é estruturalmente semelhante ao hormônio do crescimento (GH) e à prolactina (PRL). Sua função sobrepõe as do GH e da PRL. Pode ser detectado dentro do sinciotrofoblasto 10 dias após a concepção e no soro materno em três semanas de gestação (Fig. 44.34). Os níveis séricos maternos aumentam progressivamente ao longo do restante da gestação. A quantidade de hormônio produzido está diretamente relacionada ao tamanho da placenta, de modo que, à medida que a placenta cresce durante a gestação, a secreção de hPL aumenta. Tanto que 1 g/dia de hPL pode ser secretado no final da gestação.

Tal como o GH, o hPL é uma proteína anabólica e lipolítica. Sua ação antagonista à insulina é a principal base para a diabetogenicidade da gestação. Tal como a PRL, ele estimula o crescimento e o desenvolvimento da glândula mamária. O desenvolvimento da glândula mamária na gestação resulta das ações do hPL, da PRL, dos estrógenos e das progestinas. O hPL inibe a captação e a utilização da glicose materna, aumentando, assim, os níveis de glicose sérica. A glicose é um substrato energético importante para o feto, e o hPL aumenta a disponibilidade de glicose para o feto.

Tal como ocorre com a hCG, é encontrado muito menos hPL na circulação fetal do que na circulação materna. Isso sugere que os hormônios podem desempenhar um papel mais importante na mãe do que no feto. O hPL não é essencial para a gestação.

Tanto o hPL como a PRL atuam como hormônios do crescimento fetal e estimulam a produção de hormônios promotores do crescimento fetal, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I e IGF-II. Ironicamente, o GH fetal não parece regular o crescimento e os lactentes anencefálicos e crianças deficientes em GH normalmente apresentam peso normal ao nascimento.

Diabetogenicidade da Gestação

A gestação representa um estado de resistência à insulina (Fig. 44.36). Durante a última metade da gestação, quando os níveis de hPL estão muito elevados, o metabolismo energético materno é modificado de um estado anabólico, no qual os nutrientes são armazenados, para um estado catabólico, algumas vezes descrito como inanição acelerada, no qual o metabolismo energético materno é modificado para a utilização da gordura com economia de glicose. Uma vez que o uso materno de glicose para energia diminui, a lipólise aumenta e os ácidos graxos se tornam grandes fontes de energia. A responsividade periférica à insulina diminui e a secreção de insulina pancreática aumenta. Ocorre a hiperplasia das células beta na gestação. Embora isso geralmente não leve a uma condição clínica, a gestação agrava o diabetes melito pré-existente

ou diabetes pode se desenvolver pela primeira vez na gestação. Se o diabetes se resolver espontaneamente com o parto, a condição é referida como diabetes gestacional. Outros hormônios que contribuem para a diabetogenicidade da gestação são os estrógenos e as progesterinas, porque ambos os hormônios diminuem a sensibilidade à insulina.

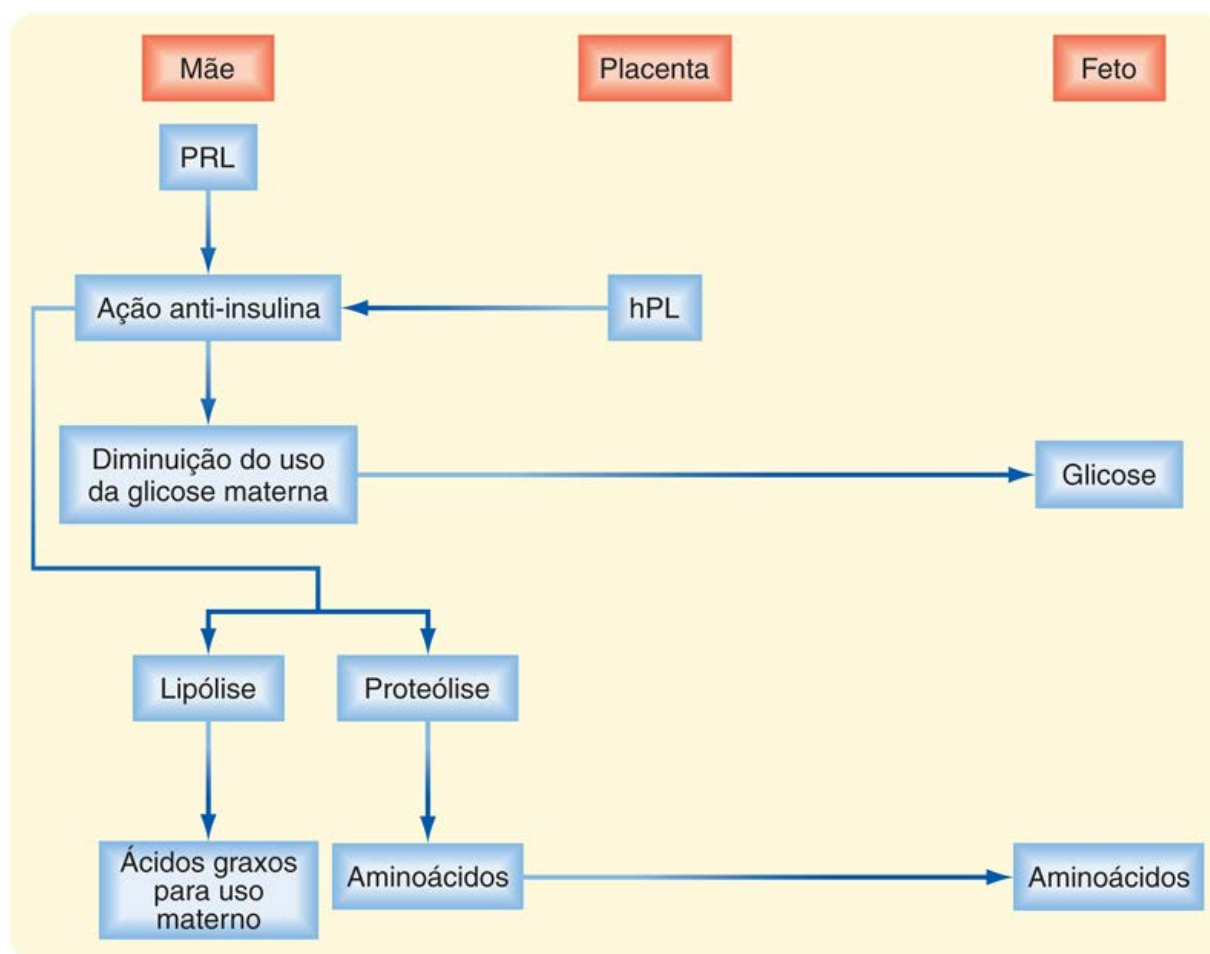


FIG. 44.36 Visão geral do uso energético pelos compartimentos materno e fetal. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

Parto

A gestação humana dura uma média de 40 semanas a partir do início do último período menstrual (idade gestacional). Isso corresponde a uma idade fetal média de 38 semanas. O parto é o processo pelo qual as contrações uterinas levam à expulsão do feto. O trabalho de parto consiste em três estágios: fortes contrações uterinas que forcem o feto contra o colo do útero, com dilatação e estreitamento do colo do útero (várias horas); saída do feto (<1 hora); e saída da placenta, juntamente com contrações do miométrio para interromper o sangramento (<10 minutos).

O controle do parto nos humanos é complexo e os mecanismos exatos subjacentes ao seu controle não são bem compreendidos.

CRH Placentário e Eixo Adrenal Fetal

A placenta produz o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que é idêntico ao peptídeo de 41 aminoácidos produzido pelo hipotálamo. A produção placentária de CRH e os níveis séricos maternos de CRH aumentam rapidamente durante o final da gestação e o trabalho de parto. Além disso, o CRH circulante se encontra tanto na forma de CRH livre, que é bioativo, como complexado a uma proteína ligadora de CRH. Os níveis maternos de proteína ligadora de CRH caem durante o final da gestação e parto, de forma que os níveis livres de CRH aumentam. O CRH placentário também se acumula na circulação fetal e estimula a secreção de ACTH pelo feto. O ACTH estimula tanto a produção de cortisol pela adrenal fetal como a produção fetoplacentária de estrógeno. Em contraste com o efeito inibitório do cortisol sobre a produção hipotalâmica de CRH, o cortisol estimula a produção placentária de CRH. Isso estabelece um feedback positivo autoamplificador. O CRH por si só promove contrações do miométrio, sensibilizando o útero à ocitocina e às prostaglandinas (consulte Ocitocina, Prostaglandinas). Os estrógenos também estimulam a contratilidade do miométrio direta e indiretamente. Além disso, esse modelo correlaciona o início do trabalho de parto à maturação induzida pelo cortisol dos sistemas fetais, incluindo os pulmões e o trato gastrointestinal.

Secreção de Estrógeno e Progesterona

Embora ocorra um aumento nos níveis séricos maternos de estrógeno e uma queda nos de progesterona no final da gestação em algumas espécies, nenhuma alteração na proporção desses dois hormônios é observada no soro humano. No entanto, foi proposta uma retirada “funcional” de progesterona envolvendo alterações no receptor uterino de progesterona e no metabolismo da progesterona.

Ocitocina

A ocitocina é secretada pela neuro-hipófise (pituitária posterior) (Cap. 41). A ocitocina, que estimula fortes contrações uterinas, desempenha um papel importante na progressão e na conclusão do parto. A ocitocina é liberada em resposta à extensão do colo do útero, através de um reflexo neuroendócrino; estimula as contrações uterinas e, desta forma, facilita o parto. A ocitocina pode ser utilizada para induzir o parto e a sensibilidade uterina à ocitocina aumenta antes do parto. Como os níveis séricos de ocitocina materna não aumentam até depois que o parto tenha começado, não se considera que a ocitocina inicie o parto. No entanto, a progesterona inibe e o estrógeno estimula a síntese de receptores de ocitocina e, embora os níveis séricos de progesterona materna não diminuam imediatamente antes do parto humano, os níveis de estrógeno aumentam e a síntese de receptores de ocitocina aumenta.

Prostaglandinas

As prostaglandinas e outras citocinas aumentam a motilidade uterina e os níveis desses compostos aumentam durante o trabalho de parto facilitando, dessa forma, o parto. Seu papel exato na iniciação do parto não é conhecido. Os níveis de prostaglandina no líquido amniótico, nas membranas fetais e na decídua uterina aumentam antes do início do trabalho de parto. A prostaglandina $F_{2\alpha}$ e a prostaglandina E_2 aumentam a motilidade uterina. Grandes doses desses compostos têm sido utilizadas para induzir o trabalho de parto. Como os estrógenos estimulam a síntese de prostaglandinas no útero, âmnio e córion, os níveis crescentes de estrógeno no final da gestação podem aumentar a formação de prostaglandina uterina antes do parto.

Tamanho Uterino

Acredita-se que o tamanho uterino seja um fator que regula o parto porque a extensão do músculo liso, incluindo o útero, aumenta a contração muscular. Além disso, a extensão uterina estimula a produção de prostaglandinas uterinas. Nascimentos de múltiplos fetos geralmente ocorrem prematuramente. A tendência para o parto precoce pode ser um resultado do tamanho uterino aumentado, da produção fetal aumentada de substâncias químicas que estimulam o parto ou ambos.

Mamogênese e Aleitamento

Estrutura da Glândula Mamária

A glândula mamária é composta de 15 a 20 lobos, cada um com um ducto lactífero excretor que se abre no mamilo (Fig. 44.37). Os lobos, por sua vez, são compostos de vários lóbulos que contêm estruturas secretoras chamadas alvéolos e as porções terminais dos ductos. O epitélio dos alvéolos e dos ductos é composto de duas camadas de células: células epiteliais luminiais apicais e células mioepiteliais basais.

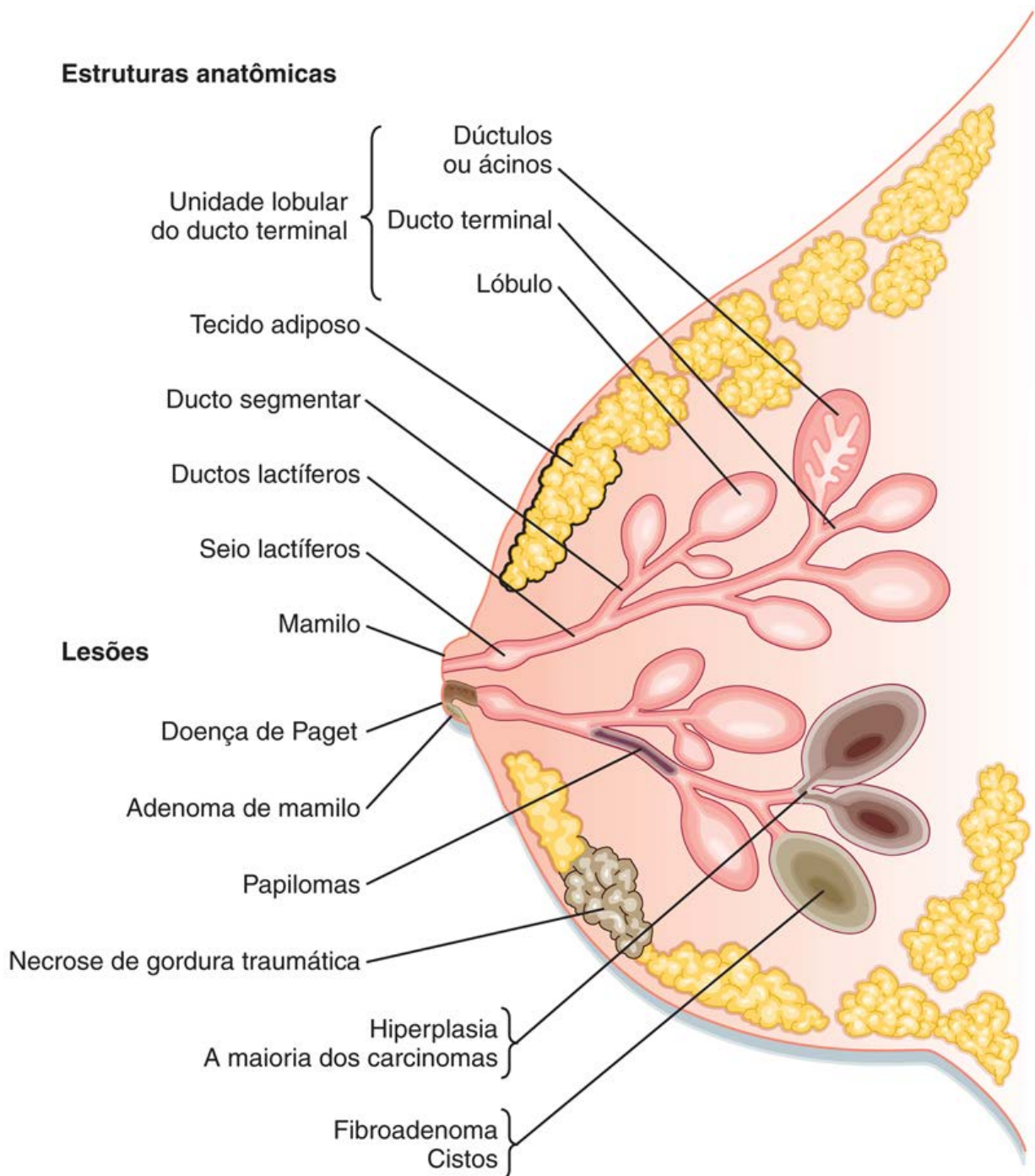


FIG. 44.37 Diagrama da estrutura da mama, juntamente com algumas condições patológicas da mama e onde elas ocorrem. (De Crum CP et al. In: Kumar V et al [eds]. Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2003).

Há forte evidência para a presença de células-tronco mamárias adultas dentro desse epitélio. As células epiteliais lumbais dos alvéolos são os produtores de leite e as células lumbais dos ductos transmitem e modificam o leite secretado. As células mioepiteliais são células do tipo de músculo liso estriado e a contração dessas células em resposta a um estímulo (i.e., descida do leite) expelle o leite do lúmen dos alvéolos e dos canais. Os lobos e os lóbulos são sustentados dentro de uma matriz de tecido conjuntivo. O outro componente tecidual importante da mama é o tecido adiposo. Os ductos lactíferos se esvaziam no mamilo, uma protrusão sem pelos altamente inervada da mama projetada para a sucção por um bebê. O mamilo é circundado por uma aréola pigmentada sem pelos que é lubrificada pelas glândulas sebáceas. A protrusão do mamilo, chamada ereção, é mediada pela estimulação simpática das fibras do músculo liso em resposta à sucção e outra estimulação mecânica, estimulação erótica e frio.

Regulação Hormonal no Desenvolvimento da Glândula Mamária

Na puberdade, o estrógeno aumenta o crescimento e ramificação ductal. Com o início das fases lútea do ovário, a progesterona e o estrógeno induzem crescimento ductal e a formação de alvéolos rudimentares. Durante os ciclos de não gravidez, os seios se desenvolvem um pouco e, em seguida, regredem. O estrógeno também aumenta a deposição de tecido adiposo, o qual realiza uma grande contribuição para o tamanho e a forma global da mama. O tecido adiposo

expressa CYP19/aromatase, portanto, o acúmulo desse tecido na mama aumenta a produção local de estrógenos a partir de andrógenos circulantes.

O desenvolvimento mamário é facilitado pela gravidez, durante a qual ocorre crescimento ductal e ramificação extensos e desenvolvimento lóbulo-alveolar. O crescimento parenquimatosos da mama durante o desenvolvimento ocorre à custa do estroma, que é degradado para dar lugar ao aumento das estruturas lóbulo-alveolares. Vários hormônios placentários estimulam o desenvolvimento mamário, incluindo o estrógeno, a progesterona, o lactogênio placentário e uma variante do hormônio do crescimento (GH-V). O estrógeno age sobre a mama tanto direta como indiretamente através do aumento da PRL hipofisária materna. O estrógeno aumenta a secreção de PRL de lactotróficos hipofisários. O estrógeno também estimula a hipertrofia e a proliferação lactotrófica, o que explica o aumento de duas vezes do volume da hipófise durante a gestação nos seres humanos. Embora as células epiteliais expressem genes que codificam proteínas do leite e enzimas envolvidas na produção de leite, a progesterona inibe o início da produção e secreção de leite (lactogênese).

Após o parto, a mama humana produz colostro, que é enriquecido com proteínas antimicrobianas e anti-inflamatórias. Na ausência da progesterona placentária, a produção normal de leite materno ocorre dentro de alguns dias. As estruturas lóbulo-alveolares produzem leite, que é posteriormente modificado pelo epitélio ductal. A lactogênese e a manutenção da produção de leite (galactopoiese) necessitam de estimulação pela PRL hipofisária na presença de níveis normais de outros hormônios, incluindo a insulina, o cortisol e o hormônio tireoidiano. Embora o estrógeno placentário estimule a secreção de PRL durante a gestação, o estímulo para a secreção de PRL durante o período de amamentação é a sucção pelo bebê (Fig. 44.38). Os níveis de PRL estão diretamente correlacionados com a frequência e duração da sucção do mamilo. A ligação entre a sucção do mamilo e a secreção de PRL envolve um reflexo neuroendócrino no qual a secreção de dopamina na eminência mediana é inibida (o fator inibidor da liberação de PRL — Cap. 41). Também é possível que a sucção aumente a secreção de hormônios liberadores de PRL não identificados.

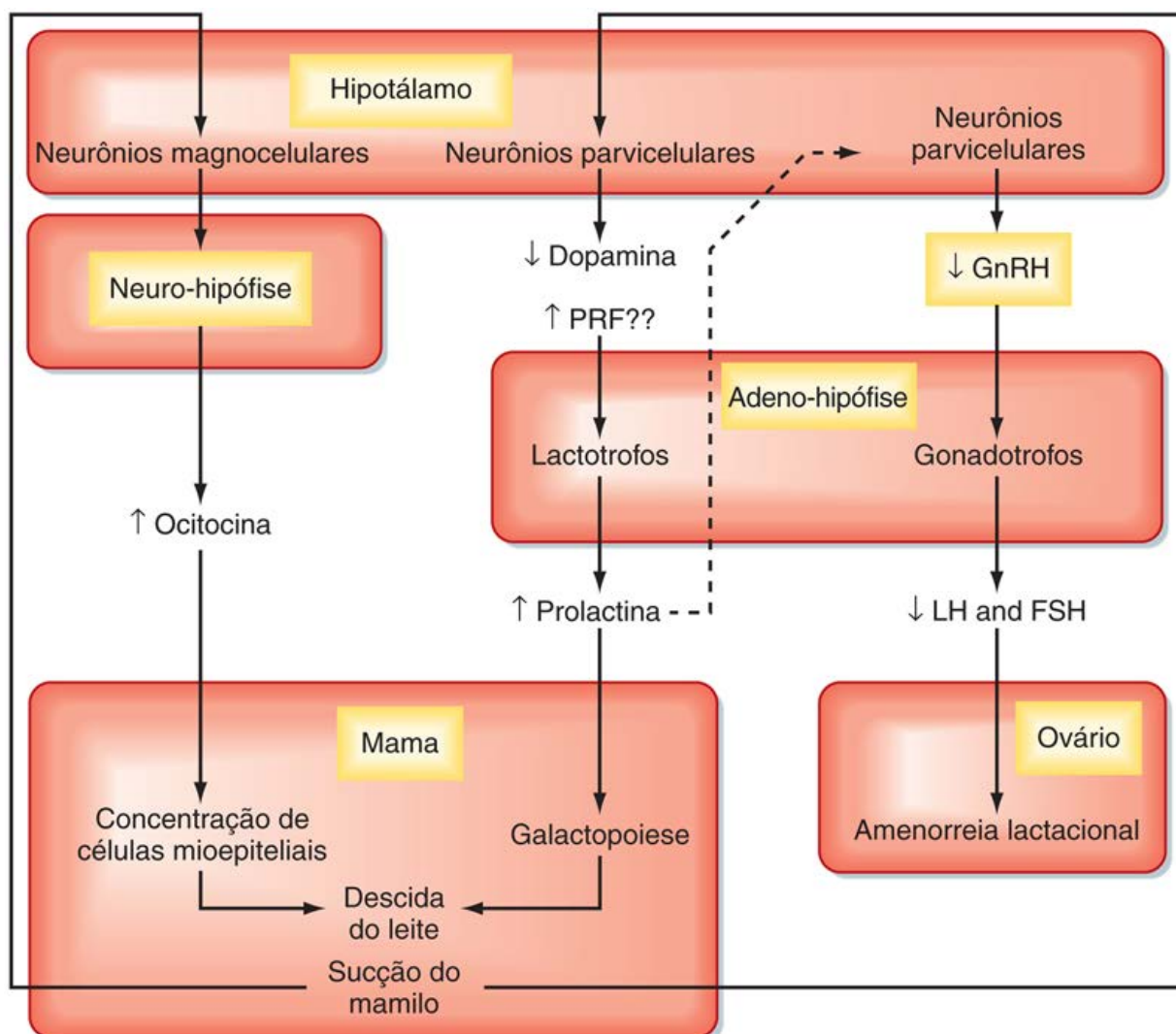


FIG. 44.38 Reflexo neuroendócrino causado pela sucção do mamilo e levando à secreção de ocitocina e prolactina. Por sua vez, esses hormônios induzem a produção contínua de leite (galactopoiese) e a descida do leite. A prolactina também induz a amenorreia lactacional. (Modificado de White BA, Porterfield SP. Endocrine Physiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2013).

A PRL também inibe a liberação de GnRH e, conseqüentemente, a amamentação pode estar associada à amenorreia lactacional (Fig. 44.38). Esse efeito da prolactina tem sido chamado de “contraceptivo da natureza” e pode desempenhar

um papel no espaçamento de gestações. No entanto, apenas a amamentação regular durante um período de 24 horas é suficiente para induzir um estado anovulatório induzido pela PRL na mãe. Assim, a amenorreia lactacional não é uma forma eficaz ou confiável de controle de natalidade para a maioria das mulheres. A inibição de GnRH por níveis elevados de PRL é clinicamente importante. Um prolactinoma é a forma mais comum de tumor hipofisário secretor de hormônios, e hiperprolactinemia é uma causa significativa de infertilidade em ambos os sexos. A hiperprolactinemia também pode estar associada à galactorreia (fluxo inadequado de leite materno) em homens e mulheres.

A sucção do mamilo também estimula a liberação de ocitocina da neuro-hipófise (Cap. 41) através de um reflexo neuroendócrino (Fig. 44.38).



Na clínica

O câncer de mama invasivo (IBC) é um importante câncer em mulheres e pode ser classificado em várias categorias. A maioria dos IBC recentemente diagnosticados é classificada como luminal A, que geralmente é derivado de células luminais dos ductos ou alvéolos terminais. O IBC luminal A exibe alguma organização epitelial, incluindo contatos células-células mediados por caderina E, e é pouco móvel e pouco agressivo. Essa forma também expressa o receptor de estrógeno (ER α) e é dependente da estimulação estrogênica para o crescimento. O diagnóstico precoce de um IBC luminal A confere um bom prognóstico. O tratamento para pequenos tumores precoces que são “nodulares-negativos” (i.e., não se espalharam para os linfonodos próximos) tipicamente envolve remoção cirúrgica (“lumpectomia”), seguida de tratamento com radiação, seguido de cinco anos de tratamento com tamoxifeno diariamente. O tamoxifeno é um SERM que se opõe ao estrógeno na mama.



Na clínica

Existem vários métodos comportamentais de contracepção. A abstinência total é a melhor maneira de evitar engravidar. Outros métodos incluem o método da “tabelinha”, que se baseia na abstinência de relações sexuais durante os períodos férteis em torno do momento da ovulação. O período fértil se estende de três a quatro dias antes do momento da ovulação até três a quatro dias depois. Um segundo método é a retirada antes da ejaculação, o coito interrompido. Ambos os métodos apresentam maiores taxas de insucesso (20% a 30%) do que os métodos de barreira (2% a 12%), dispositivos intrauterinos (DIU) (<2%) e contraceptivos orais (<1%). As barreiras como preservativos ou diafragmas são mais eficazes quando utilizados com geleias espermicidas. De todos os métodos, apenas os preservativos proporcionam uma proteção eficaz contra doenças sexualmente transmissíveis em indivíduos sexualmente ativos. Os DIU são relativamente eficazes. Eles previnem a implantação produzindo localmente uma resposta inflamatória no endométrio. Algumas formas de DIU contêm cobre, zinco ou progestina, que inibem o transporte ou a viabilidade dos espermatozoides no trato reprodutor feminino.

Os contraceptivos orais têm sido comercializados nos Estados Unidos desde o início dos anos 1960. As doses de esteroides utilizadas hoje são significativamente inferiores às utilizadas há 35 anos. Os contraceptivos orais quando adequadamente utilizados possuem uma baixa taxa de insucesso. Muitas formas de contraceptivos orais são comercializadas hoje. A tendência ao longo dos anos tem sido a de diminuir a dosagem dos esteroides utilizados, porque os efeitos colaterais são dependentes da dose. Todos os contraceptivos orais esteroides contêm uma combinação de um estrógeno e uma progestina ou uma progestina isoladamente. Os contraceptivos orais funcionam através de múltiplos mecanismos. A maioria bloqueia o aumento de LH que desencadeia a ovulação. No entanto, algumas pílulas (por exemplo, minipílula de progestina somente) não previnem o aumento de LH. A fertilidade também é bloqueada pela alteração da natureza do muco cervical, alterando o desenvolvimento endometrial ou regulando a motilidade da trompa de Falópio. Como esses contraceptivos suprimem o FSH, eles comprometem o início do desenvolvimento folicular.

A contracepção de emergência envolve um tratamento hormonal concebido para inibir ou retardar a ovulação, inibir a função do corpo lúteo, interromper a função dos ovidutos e do útero, ou qualquer combinação desses mecanismos. Por exemplo, as candidatas à contracepção de emergência incluem mulheres que foram agredidas sexualmente ou que sofreram falha de um método de barreira (por exemplo, ruptura do preservativo). Existem mais de 20 tipos de pílulas do “dia seguinte” comercialmente disponíveis. O medicamento atualmente preferido é levonorgestrel (Plano B), que é uma pílula sintética de progestina somente. A eficácia da pílula está inversamente correlacionada ao tempo em que é administrada após a relação sexual. O mecanismo exato de ação não é conhecido. O tratamento não tem efeito se a implantação tiver ocorrido.

A interrupção (hormonal) médica da gestação (aborto) pode ser conseguida em até 49 dias de gestação pela administração de mifepristona (RU-486), um antagonista do receptor de progesterona que induz o colapso do endométrio grávido. A mifepristona é seguida 48 horas mais tarde de ingestão ou inserção vaginal de uma prostaglandina E sintética (por exemplo, misoprostol), que induz contrações miométriais.

A contração das células mioepiteliais induz a descida do leite ou a expulsão do leite dos canais alveolares e ductais. Assim, o lactente não gera leite aplicando pressão negativa sobre o seio a partir da sucção. Em vez disso, o leite é ativamente ejetado através de um reflexo neuroendócrino. A liberação de ocitocina e a descida do leite podem ser induzidas por estímulos psicogênicos, como a mãe escutar um bebê chorando na televisão ou pensar no bebê. Tais estímulos psicogênicos não afetam a liberação de PRL.

Menopausa

Em relação à depleção dos folículos ovarianos, as causas e o processo da menopausa são mal compreendidos. Alterações relacionadas ao envelhecimento no SNC, incluindo padrões críticos de secreção de GnRH, precedem a depleção folicular e podem desempenhar um papel importante na menopausa. Como os folículos não se desenvolvem em resposta à secreção de LH e FSH, os níveis de estrógeno e progesterona diminuem. A perda da inibição por feedback negativo do estrógeno sobre o GnRH e o LH/FSH resulta em um aumento acentuado de LH e FSH séricos. Os níveis de FSH aumentam mais do que os níveis de LH. Isso pode resultar da perda de inibina ovariana.

A menopausa ocorre tipicamente entre os 45 e 55 anos de idade. Ela se estende por um período de vários anos. Inicialmente, os ciclos se tornam irregulares e periodicamente anovulatórios. Os ciclos tendem a encurtar, principalmente na fase folicular. Eventualmente, a mulher apenas para de ciclar. Os níveis séricos de estradiol caem para cerca de um sexto dos níveis médios para as mulheres mais jovens e os níveis de progesterona caem para cerca de um terço daqueles na fase folicular de mulheres mais jovens. A produção desses hormônios não cessa inteiramente, mas a fonte primária desses hormônios em mulheres pós-menopausadas se torna a adrenal, embora as células intersticiais do estroma ovariano continuem a produzir alguns esteroides. A maioria dos estrógenos circulantes é agora produzida periféricamente a partir de andrógenos. Como a estrona é o principal estrógeno produzido no tecido adiposo, ele se torna o estrógeno predominante nas mulheres pós-menopausadas.

A maioria dos sintomas associados à menopausa resulta da deficiência de estrógeno. O epitélio vaginal se atrofia e se torna seco e a perda óssea é acelerada e pode levar à osteoporose. A incidência de doença coronariana aumenta acentuadamente após a menopausa. As ondas de calor resultam de aumentos periódicos na temperatura central, o que produz vasodilatação periférica e sudorese. Acredita-se que as ondas de calor estão ligadas a aumentos na liberação de LH e provavelmente estão associadas não com a elevação pulsátil na secreção de LH, mas com mecanismos centrais que controlam a liberação de GnRH. As ondas de calor geralmente desaparecem no período de um a cinco anos do início dos sintomas da menopausa.

Pontos-Chave

1. Os sistemas reprodutores são compostos por gônadas, um trato reprodutivo interno com glândulas associadas e a genitália externa. As glândulas mamárias são glândulas reprodutivas acessórias nas mulheres.
2. As gônadas possuem duas funções principais: produção de gametas e produção de hormônios. Os hormônios (principalmente os esteroides sexuais) são absolutamente necessários para a função normal do sistema reprodutor e sua produção é regulada por um eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.
3. Os túbulos seminíferos nos testículos contêm células de Sertoli e células de espermatozoides em desenvolvimento.
4. Espermatogênese se refere à progressão dos espermatozoides a partir de espermatogônias através dos processos de meiose e espermiogênese para formar espermatozoides maduros.
5. A testosterona e o FSH hipofisário são necessários para a produção normal de espermatozoides. Apenas as células de Sertoli expressam o receptor de andrógeno e o receptor de FSH, portanto, esses hormônios regulam a espermatogênese indiretamente através das suas ações sobre as células de Sertoli. As células de Sertoli produzem o hormônio inibina, que retroalimenta negativamente a produção de FSH hipofisário.
6. As células de Sertoli possuem muitas funções, incluindo a produção e a secreção de proteína de ligação ao andrógeno (ABP) e a criação da barreira hematotesticular.
7. As células de Leydig são células estromais que residem fora dos túbulos seminíferos. Elas respondem ao LH produzindo testosterona.
8. A testosterona é um andrógeno ativo. Pode ser convertida periféricamente em DHT, que é mais ativo em certos tecidos (p. ex., próstata) ou em estradiol.
9. As células de Leydig são reguladas dentro de um eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. O hipotálamo produz GnRH, que estimula os gonadotrofos da hipófise a secretar LH e FSH. A testosterona, a DHT e o estradiol retroalimentam negativamente a hipófise e o hipotálamo e inibem mais a secreção de LH do que a de FSH. A inibina das células de Sertoli inibe seletivamente o FSH.
10. A testosterona, a DHT e o estradiol possuem numerosas ações no trato reprodutor masculino, na genitália externa e nas características sexuais masculinas secundárias, bem como em outros sistemas de órgãos (p. ex., produção de células sanguíneas, produção de lipoproteínas, maturação óssea).
11. O trato masculino inclui estruturas tubárias (epidídimo, ducto deferente e uretra masculina), glândulas sexuais acessórias (vesículas seminais, próstata) e o pênis. As vesículas seminais e a próstata produzem a maior parte do

- ejaculado, que alimenta, tampona e protege o espermatozoide.
12. A ereção peniana envolve uma resposta neurovascular complexa que leva ao ingurgitamento do tecido erétil dentro da base do pênis e da haste com sangue.
 13. O folículo é a unidade funcional do ovário. Os folículos contêm células epiteliais (da granulosa e do cumulus) e células estromais externas (tecais). Todas essas células envolvem um ovócito primário que permanece parado na primeira prófase meiótica até pouco antes da ovulação.
 14. Os folículos se desenvolvem do menor (primordial) a um grande folículo antral durante um período de meses. A última parte do desenvolvimento folicular necessita de gonadotrofinas.
 15. O ciclo menstrual se refere a um ciclo de aproximadamente 28 dias, que é impulsionado pelos seguintes eventos ovarianos: desenvolvimento de um grande folículo antral a um folículo pré-ovulatório (fase folicular), ovulação e formação e morte de um corpo lúteo da menstruação (fase lútea).
 16. A fase folicular do ovário corresponde às fases menstrual e proliferativa do endométrio uterino. A fase lútea do ovário corresponde à fase secretora do endométrio uterino.
 17. Um folículo dominante é selecionado por ciclo menstrual — geralmente o maior folículo com a maioria dos receptores de FSH.
 18. Níveis elevados de estradiol ocorrem em torno da metade do ciclo e exercem feedback positivo sobre a secreção de gonadotrofina. Isso induz o aumento de LH (e um de FSH menor). A onda de gonadotrofina na metade do ciclo induz (a) a maturação meiótica do ovócito primário, de maneira que ele progride para um ovócito secundário (com um corpo polar) parado na metáfase da segunda divisão meiótica, (b) a ruptura da parede ovariana e folicular, de modo que o complexo ovócito-cumulus é expelido (chamado ovulação), e (c) a diferenciação das células foliculares remanescentes em um corpo lúteo. O corpo lúteo produz altos níveis de progesterona, estradiol e inibina.
 19. Se a gravidez não ocorrer, o corpo lúteo morrerá em 14 dias. Isso constitui a fase lútea do ciclo menstrual.
 20. Os ovidutos capturam o complexo cumulus-ovócito ovulado e o transportam medialmente para o oviduto e em direção ao útero. O estrógeno promove a ciliação e o transporte; a progesterona inibe o transporte.
 21. A mucosa uterina, chamada de endométrio, é o local normal de implantação embrionária. A mucosa está aumentada em espessura na preparação para o implante e descartado se a gestação não ocorrer.
 22. Durante a metade ao final da fase folicular (dias 6-14 do ciclo menstrual), o ovário produz estradiol, que induz todas as células do endométrio a se proliferar (chamada de fase proliferativa do útero).
 23. Após a ovulação, o ovário entra na fase lútea (dias 16-28) e produz progesterona. A progesterona estimula a secreção das glândulas uterinas (chamada de fase secretora do útero).
 24. Na ausência de um embrião implantado, o corpo lúteo morre, a produção de progesterona cessa e o endométrio uterino é descartado (chamada de fase menstrual, ou menstruação, do útero — isso corresponde aos dias 1 a 5 da fase folicular do ovário).
 25. O colo do útero é a porção inferior do útero. O muco cervical é regulado de maneira hormonal de forma que, no meio do ciclo, em resposta ao estrógeno, o muco cervical promove a entrada dos espermatozoides no útero a partir da vagina. Durante a fase lútea, em resposta à progesterona, o muco cervical se torna espesso e forma uma barreira para a entrada de espermatozoides e micróbios para o útero.
 26. A fecundação é uma série complexa de eventos que ocorrem no oviduto e levam à penetração do ovócito pelo esperma.
 27. O início da embriogênese (até o dia 6 após a fertilização) ocorre no oviduto e dá origem a um blastocisto, que eclode a partir da zona pelúcida.
 28. A placenta se desenvolve a partir do trofoblasto extraembrionário externo. A função endócrina da placenta inclui a produção de hCG, progesterona, estrógeno e lactogênio placentário. A produção de estrógeno necessita das células da placenta (sinciotrofoblastos), bem da adrenal e do fígado fetais — coletivamente chamados de unidade fetoplacentária.
 29. A gestação e os hormônios da gestação induzem grandes alterações na fisiologia materna, incluindo o aumento da resistência à insulina, o aumento da utilização de ácidos graxos livres pela mãe e o desenvolvimento das glândulas mamárias. O desenvolvimento da glândula mamária (mas não a lactação) é promovido pelo estrógeno, a progesterona e o lactogênio placentário, mas também pela prolactina hipofisária materna, cuja secreção é estimulada pelos estrógenos placentários.
 30. A ocitocina é um hormônio hipofisário que promove a contração de certos músculos lisos, incluindo contrações miometriais, durante o trabalho de parto e contrações mioepiteliais nas mamas que levam à descida do leite em resposta à sucção.
 31. A menopausa resulta da exaustão da reserva ovariana e é caracterizada pelo baixo nível de hormônio ovariano e por níveis elevados de gonadotrofina.

Gostaríamos de agradecer à Dra. Lisa Mehlmann por seu aconselhamento sobre este capítulo e, especialmente, por ajudar no desenho das [Figuras 44.31](#) e [44.32](#).

Leituras Adicionais

- Achar S, et al. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;106:893–901.
- Coticchio G, et al. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Hum Reprod Update*. 2015;21:427–454.
- Defeudis G, et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:213–231.
- Franca LR, et al. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology*. 2016;4:189–212.
- Kosaka T, et al. Is DHT production by 5 α -reductase friend or foe in prostate cancer? *Front Oncol*. 2014;4: article 247.
- Larney C, et al. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. *Development*. 2014;141:2195–2205.
- Mehlmann LM. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation. *Reproduction*. 2005;130:791–799.
- Pasqualini JR. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:401–415.
- Sreekumar A, et al. The mammary stem cell hierarchy: a looking glass into heterogeneous breast cancer landscapes. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:T161–T176.
- Umetani M, Shaul PW. 27-Hydroxycholesterol: the first identified endogenous SERM. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:130–135.

Índice

Os números de página seguidos por “f” indicam figuras, “t” indicam tabelas e “q” indicam quadros.

A

Absorção, [511](#)

no transporte vetorial, [29-30](#)

Acetil-CoA carboxilase, [711-712](#)

Acetil coenzima A (acetil CoA), [711-712](#)

Acetilcolina (ACh), [98](#), [387](#)

desempenho miocárdico e, [397f](#), [398](#)

e função pancreática, [546](#)

e secreção de catecolaminas, [768](#)

na função pulmonar, [441-442](#)

nas glândulas salivares, [523-524](#)

no endotélio capilar, [361](#)

receptores, [105](#)

nicotínicos, [768](#)

no músculo esquelético, [261](#)

Acetilcolinesterase, [387](#)

Acidemia, e cálcio, [658-659](#)

Ácido acetilsalicílico, [35q](#), [48q](#)

Ácido γ -aminobutírico (GABA), [99-100](#), [105](#)

Ácido araquidônico, [47](#)

Ácido cólico, [572](#), [573f](#)

Ácido desoxicólico, [572](#), [573f](#)

Ácido epoxieicosatrienoico (EET), [292q](#), [292f](#)

Acidófilos, [734](#)

Ácido gástrico, [520](#)

secreção de, mecanismo celular da, [531-533](#)

Ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE), produção de, [47](#)

Ácido litocólico, [572](#), [573f](#)

Ácido não volátil, [671](#)

neutralização do, [672](#)

Ácido quenodeoxicólico, [572](#), [573f](#)

Ácido(s), [670](#)

Ácido(s) biliar(es)

circulação entero-hepática do, [547f](#), [572-573](#), [574f](#)

conjugação do, [572](#), [573f](#)

homeostase do colesterol e, [573](#), [574f](#)

primário, [572](#), [573f](#)
representação esquemática do, [553f](#)
secundário, [572](#), [573f](#)
síntese de, [568](#), [572](#), [574f](#)
Acidose, [671](#), [ver também](#) Acidose metabólica
Acidose metabólica, [681](#)
 e potássio, [650](#), [656-657](#)
Acidose respiratória, [682](#)
 e potássio, [650](#)
 e excreção de, [656-657](#), [657f](#)
Acidose tubular renal distal, [605t](#)
Acidose tubular renal proximal (ATR), [605t](#)
Ácidos graxos de cadeia curta, [563](#), [563f](#)
Ácido(s) graxo(s) livre(s)
 ligado à albumina, [714](#)
 metabolismo de adipócitos do, [702-703](#)
 no metabolismo energético, [699](#)
Ácido(s) graxo(s), para a contração, do músculo esquelético, [259](#)
Ácidos orgânicos, e acidose metabólica, [650](#)
Ácido sulfúrico, [671-672](#)
Ácido titulável, [672](#)
Ácido ursodesoxicólico, [572](#), [573f](#)
Ácido vanililmandélico (VMA), [771](#)
Ácido volátil, [671](#)
Ações pleiotrópicas, [687](#)
Acomodação, no potencial de ação, [73-74](#)
Acoplamento eletromecânico, no músculo cardíaco, [272](#)
Acoplamento estímulo-secreção, [690](#)
Acoplamento excitação-contração, [331-332](#)
 no músculo cardíaco, [271-272](#), [271f](#)
 no músculo esquelético, [247-250](#), [250f-252f](#)
Acoplamento farmacomecânico, [284](#)
Acromatopsia, [142q](#)
Acrossoma, dos espermatozoides, [788-789](#), [790f](#)
Actina, do músculo esquelético, [243](#)
 α -Actinina-4 (ACTN4), [588](#), [588q](#), [589f](#)
Adaptação, [132](#)
 visual, [132-134](#)
Adaptação à luz, [133](#)
Adaptação ao escuro, [133-134](#)
Adaptação visual, [132-134](#)
Adaptina, [8-9](#), [9f](#)
Adenilato ciclase, no desempenho miocárdico, [396-397](#), [397f](#)
Adenilil ciclase
 atividade da, [42](#)

- estimulação da, por receptores acoplados à proteína G, [46f](#)
- Adeno-hipófise, [733-752](#)
 - função endócrina da, [739-752](#)
 - parte distal, [733](#)
 - parte intermédia, [733](#)
 - parte tuberal, [733](#)
 - tipos de células da, [734](#), [739](#), [741t](#)
- Adenosina
 - como substância vasodilatadora candidata, [401](#)
 - efeito sobre a TFG e o FSR, [600](#)
 - e fluxo sanguíneo cerebral, [379](#)
 - no trato gastrintestinal, [515](#)
- Adenosina trifosfatase (ATPase), [500](#)
- Adenosina trifosfato (ATP)
 - como fonte de energia, [698](#)
 - efeito sobre a TFG e o FSR, [600](#)
 - hidrólise, no transporte ativo, [12](#)
 - no desempenho miocárdico, [397f](#)
 - para a contração, do músculo esquelético, [258-259](#)
 - síntese de, [3t](#), [698](#)
- Adipocitocina, [716-717](#)
- Adipócito(s), [716](#)
- Adiponectina, [717q](#)
- Adiposidade
 - androide (em forma de maçã), [719](#)
 - ginecoide (em forma de pera), [719](#)
- Adrenalina, [ver Epinefrina](#)
- Adrenarca, [779](#)
- Adrenomedulina, [619](#)
- Adventícia, [ver Serosa](#)
- Afasia, [217](#)
 - expressiva, [217-218](#)
 - receptiva, [217-218](#)
- Afasia expressiva, [217-218](#)
- Afasia receptiva, [217-218](#)
- Aferente cortical, [211](#)
- Aferente espinal, [516-517](#)
- Aferentes do reflexo flexor (ARF), [173f](#)
 - fibras, [171-172](#)
- Aferentes primários, [118-119](#)
- Aferentes vagais, [516-517](#)
- Agentes humorais, secreção nos, [521](#)
- Agonista(s), [164](#), [696](#)
- Agonistas β -adrenérgicos, para o músculo cardíaco, [273-274](#), [275f-276f](#)
- Agonistas dos receptores β -adrenérgicos, [35q](#)

Agrafestesia, [220q](#)

Água

como percentagem do peso corporal, [19](#)

conservação renal de, [429-430](#)

e osmolalidade plasmática, [650](#)

movimento transepitelial de, [32](#)

na fase oral, [521](#)

processamento renal da, [604t](#), [608t](#)

reabsorção de, [603](#), [608t](#), [609f](#), [613](#), [617t](#)

regulação da, [615-621](#)

Água corporal total, [19](#), [19f](#)

Água sem soluto, [635](#)

Alanina aminotransferase (ALT), [578](#)

Albumina

ácido graxo livre ligado à, [714](#)

ligação do hormônio da tireoide à, [757-759](#)

sérica, mensuração da, [579](#)

síntese hepática de, [568-569](#)

Alça de retroalimentação negativa, [544f](#)

Alça do néfron, [583-584](#), [584f](#)

alça ascendente espessa (AAE) da, reabsorção de HCO_3^- pela, [674](#)

reabsorção de Ca^{++} e, [661](#)

reabsorção de soluto e água na, [608t](#)

segmentos que causam diluição da, [614](#)

Alça do néfron, reabsorção de soluto e água na, [612-614](#), [613f](#)

Álcali, [670](#)

Alcalose, [671](#), [ver também Alcalose metabólica](#), [ver também Alcalose respiratória](#)

Alcalose metabólica, [650](#), [681-682](#)

Alcalose respiratória, [682-683](#)

e potássio, [650](#)

e excreção de, [656-657](#), [657f](#)

Alça temporal (de Meyer), [214](#)

Álcool(is), lipídeos da membrana plasmática e, [4](#)

Aldosterona, [589-590](#), [640](#), [693t](#)

ações fisiológicas da, [782](#)

barorreceptores cardiopulmonares e, [406](#)

efeito pró-inflamatório, pró-fibrótico da, [782q](#)

e secreção de H^+ , [677](#)

estrutura da, [693f](#)

mecanismo de ação da, [782](#)

metabolismo da, [782](#)

potássio e, [648](#), [650](#)

potência de glicocorticoide e mineralocorticoide da, [776t](#)

reabsorção da, [615-617](#), [617t](#)

secreção, pelas células principais, [654-655](#), [654f](#)
transporte da, [782](#)
Aldosterona sintase, [780-781](#)
Aldosteronismo, [782q](#)
Aldosteronismo remediável com glicocorticoides, [782q](#)
Álveo, [212](#)
Alvéolos, [434](#), [436](#), [438f-439f](#)
mamários, [825](#)
Alvo mecanicistado complexorapamicina de mamífero1(mTORC1), ativação do, [708](#)
Ambliopia, [224q](#)
Amenorreia, [814q](#)
Amenorreia lactacional, [826](#)
Amígdala, [213f](#)
na via olfativa, [159](#)
Amilase
ação da, [548f](#)
pancreática, [523](#)
salivar, [521-522](#), [524f](#), [525q](#)
Amilopectina, [547](#), [548f](#)
Amilose, [547](#)
Aminas biogênicas, [100-101](#)
receptores, [106](#)
Aminoácido(s), [98-100](#)
cetogênico, [703](#)
como combustível, [699](#)
de ocorrência natural, [549f](#)
essencial, [549](#)
na fase digestiva, [702](#)
na gliconeogênese, [702-703](#)
não essencial, síntese hepática de, [568-569](#)
no metabolismo energético, [699](#), [701f](#)
Aminoácido(s) essencial(is), [549](#)
Amnésia, [222](#)
Amônia
fontes de, [577](#)
homeostase da, na saúde, [577-578](#), [578f](#)
processamento hepático, [577-578](#)
Amoniogênese, [677](#)
Amônio
e equilíbrio ácido-base, [672](#)
e metabolismo da glutamina, [677](#)
excreção de, pelos rins, [677](#), [679f](#)
Ampola
do canal semicircular, [151](#)
do oviduto, [810f](#)

Anastomoses arteriovenosas, [373-374](#)

Âncoras lipídicas, para proteínas de membrana, [5](#)

Androgênio(s), [731](#), [801](#)

ações do, [792-794](#)

adrenal, ações fisiológicas do, [780](#)

conversão periférica em estrogênio, [792](#), [793f](#)

destino do, [792-794](#)

intratesticular, [792](#)

metabolismo do, [794](#)

química do, [692-693](#), [693t](#)

síntese de, [779](#)

transporte do, [794](#)

Andropausa, [797](#), [816](#)

Androstenediona, [779](#), [790-792](#), [793f](#)

Anemia, na insuficiência renal crônica, [582](#)

Angiotensina I, [429](#), [507-508](#), [639-640](#)

Angiotensina II, [589-590](#), [639-640](#), [686](#)

barorreceptores cardiopulmonares e, [406](#)

funções fisiológicas da, [598](#), [598t](#), [600f](#), [615](#), [617t](#)

hemorragia e, [429](#)

Angiotensinogênio, [639-640](#)

Anidrase carbônica, [485-486](#), [673-674](#)

Animais homeotérmicos, [236](#)

Animais macrosmáticos, [156-157](#)

Ânions orgânicos, [650](#)

secreção de, no túbulo proximal dos rins, [610-612](#), [610q](#), [611f](#)

Anormalidades no teste de função pulmonar

padrões de, [459t](#)

Anosmia, [159q](#)

Anosognosia, [220q](#)

Antagonista(s), [164](#), [696](#)

Antagonistas do canal de cálcio, no platô do potencial de ação, [307](#), [309q](#), [309f](#)

Antagonistas dos receptores (-adrenérgicos, [35q](#)

Antagonistas dos receptores de angiotensina II, [601q](#)

Anticolinesterase(s), [98q](#)

Antidiurese, [625](#), [632-634](#)

Antígeno prostático específico (PSA), [797](#)

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), efeitos sobre a TFG e o FSR, [598-599](#)

Antitransportadores, [7](#)

Antro, [530f](#), [539](#), [801](#), [801f](#)

Ânus, [511](#)

Aparelho contrátil, [283](#), [284f](#)

Aparelho de Golgi, [53](#)

das células eucarióticas, [3f](#), [3t](#)

Aparelho justaglomerular (AJG), [596](#), [638](#), [638q](#)

- anatomia do, [586f](#)
- no feedback tubuloglomerular (FTG), [596](#), [596f](#)
- ultraestrutura do, [589-590](#)
- Aparelho vestibular, inervação do epitélio sensitivo do, [153](#)
- Apneia, [421-422](#)
- Apneia do sono, [495](#)
- Apneia do sono central, [495-496](#)
- Apneia obstrutiva do sono (OSA), [495](#)
- Apolipoproteína (apo) B100, [716](#)
- Apolipoproteína (apo) B48, [714-715](#)
- Apolipoproteína (apo) C2, [714-715](#)
- Apolipoproteína (apo) E, [714-715](#)
- Apoptose, na atresia folicular, [806](#)
- Aprendizado, [220-224](#)
- Aprisionamento de iodeto, [755](#), [758q](#)
- Aprisionamento por difusão, [678](#)
- Aquaporinas (AQP), [6](#), [6q](#), [610q](#)
 - canais de água, [575](#)
 - função renal e, [610q](#)
 - no movimento transepitelial da água, [32](#)
- Aqueduto cerebral, [61f](#), [62](#)
- Arborização terminal, do axônio, [54](#)
- Arco aórtico, barorreceptores no, e fluxo sanguíneo periférico, [403-405](#), [404f](#)
- Arco(s) reflexo(s), [165](#)
 - do reflexo flexor, [171f](#)
 - do reflexo miotático inverso, [170f](#)
 - modulação da força pelo, [258](#)
- Área de Wernicke, [213](#), [217-218](#)
- Área motora suplementar (AMS), [181-183](#)
- Área para-hipoglossal, função cardíaca e, [388](#)
- Área postrema, [237-238](#)
- Área pré-motora, [183](#)
- Área pré-óptica, controle autonômico da, [235-236](#)
- Área(s) de Brodmann, [211](#), [212f](#)
- Áreas motoras corticais, [181](#)
 - atividade em outras, [184-185](#)
 - conexões das, [183-184](#)
 - organização somatotópica das, [181-183](#)
- Áreas motoras do cíngulo, [181](#)
 - organização somatotópica das áreas motoras corticais e, [183](#)
- Área(s) motora(s), [ver também](#) [Córtex motor](#)
 - do cíngulo, [181](#)
 - suplementar, [181-183](#)
- Áreas somatossensoriais talâmicas e corticais, [116-118](#)
- Arginina

ação da, [18](#)
metabolismo da, [671-672](#)
Arginina vasopressina (AVP)
controle hemodinâmico (não-osmótico), [627](#), [627f](#)
controle osmótico da, [626-627](#), [627f](#)
e secreção de potássio, [653](#)
pelas células principais, [655](#), [655f](#)
gene para a, [626q](#)
nos rins, [627-629](#)
para a osmolalidade do líquido corporal, [625-629](#), [626f](#)
reabsorção de, [617t](#), [619](#)
receptor V₂ da, [628q](#), [629f](#)
sinais de sensor de volume, [641](#)
Aromatase, [790](#), [803-804](#), [803f](#)
Arquicórtex, [208](#), [212](#), [213f](#)
Arranjos centro OFF-periferia ON, [135](#)
Arrasto do solvente, [32](#)
β-Arrestinas, [44-45](#)
Arritmia(s), [325-330](#)
bloqueios na condução atrioventricular na, [326](#), [327q](#), [327f](#)
potássio e, [648q](#), [648f](#)
Arritmia sinusal respiratória, [390](#), [390f-391f](#)
Artéria arqueada, [583](#), [584f](#)
Artéria hepática, [570](#), [570f](#)
Artéria interlobar, [583](#), [584f](#), [586f](#)
Artéria interlobular, [583](#), [584f](#)
Artéria renal, [583](#), [583f](#)
estenose, [598q](#)
Artéria(s), dilatação da(s), [402](#)
Artéria(s) espiral(is), [811-812](#), [811f](#)
Artéria(s) suprarrenal(is), [767q](#)
Artéria uterina, [811-812](#), [811f](#)
Arteriola(s) aferente(s), renal, [583](#), [584f](#), [586f](#), [597-598](#), [599f](#)
Arteriola(s), dilatação da(s), [402](#)
Arteriola(s) eferente(s), [583](#), [584f](#), [586f](#), [597-598](#), [599f](#)
Árvore dendrítica, [54](#), [192](#)
Árvore dendrítica da célula de Purkinje, [191](#)
Árvore traqueobrônquica, [434](#), [499f](#)
epitélio na, [498-499](#), [499f](#)
glândulas submucosas na, [498-499](#), [499f](#)
Ascite, [382q](#), [571q](#)
Asfixia, [490](#)
Asma, [438q](#), [508q](#)
Aspartato aminotransferase (AST), [578](#)

Astereognosia, [220q](#)
Astigmatismo, [129q](#)
Astrócito(s), [56](#), [57q](#)
Ataxia, [187](#)
Ataxia da marcha, [187](#)
Atelectasia, [454](#), [476](#)
Aterosclerose, [296q](#)
Ativação do ovo, [818-819](#)
Atividade de pico e de ondas, [217q](#)
Atividade desencadeada, [321-322](#)
Atividade muscular, no sistema venoso, [358-359](#), [358q](#), [358f](#)
Atividade respiratória, efeitos circulatórios da, [421-422](#), [421f](#)
Atmosferas (ATM), [12-13](#)
Atordoamento miocárdico, [373q](#)
ATP-citrato liase, [711-712](#)
Atresia folicular, [806](#)
Átrio(s), receptores do, [389](#)
Atrofia do músculo esquelético, [261](#)
Atropina, frequência cardíaca e, [386](#), [387f](#), [393q](#)
Audição, [143-151](#)
Audição, teoria do lugar da, [148](#)
Aumento do volume regulatório, [26](#)
Aura epiléptica, [214q](#)
Autismo, [214q](#)
Automaticidade, [315](#)
 bases iônicas da, [316-318](#), [316q-317q](#), [317f](#)
Autorreceptores, [97](#), [231](#)
Autorregulação
 da circulação intestinal, [379-380](#)
 da TFG e do FSR, [592-593](#), [595-596](#)
 do fluxo sanguíneo, [368-369](#)
 do fluxo sanguíneo periférico, [400](#), [400f](#)
 do músculo liso, [294](#)
Axônio(s), [52-53](#), [53f](#)
 arborização terminal, [54](#)
 comprimento do, [54](#)
 correlação de grupos de, [79t](#)
 degeneração do, [63](#), [63f](#)
 diâmetro do, [54](#)
 constante de comprimento versus, [67-68](#), [68f](#)
 correlação entre a velocidade de condução do potencial de ação e o, [75-76](#), [76f](#)
 distribuição do, por tamanho e velocidade de condução, [79f](#)
 mielinizado, [57f](#), [76](#), [78f](#)
 não mielinizado, [56-58](#), [57f](#)
 na substância branca, [58-60](#)

na substância cinzenta, [58-60](#)
regeneração do, [64](#)
resposta passiva no, [65-69](#), [66f-68f](#)
Axônios pré-ganglionares, [228](#)

B

Bactérias enterais, efeitos metabólicos das, [564t](#)
Bactérias, enterais, efeitos metabólicos das, [564t](#)
Bainbridge, Francis A, [389](#)
Bainha de mielina, [53f](#), [56-58](#)
Balanço de iodeto, [754-755](#), [756f](#)
Balanço de sódio
negativo, [637](#)
positivo, [637](#)
Balanço hídrico
distúrbios, [26q](#)
estado estável, manutenção de um, [18](#)
negativo, [623-624](#), [625f](#)
positivo, [623-624](#), [625f](#)
Balanço negativo, [18](#)
Balanço positivo, [18](#)
Balsas lipídicas, [5](#)
Banda A, [243](#), [244f](#)
Banda H, do músculo esquelético, [243](#)
Banda I, do músculo esquelético, [243](#), [244f](#)
Barorreceptor(es), [627](#), [637-638](#)
aórtico, [428](#), [428f](#)
arterial, [403-405](#), [404f](#)
cardiopulmonar, [405-406](#)
Barorreceptores aórticos, [428](#), [428f](#)
Barorreceptores arteriais, [403-405](#)
Barorreceptores cardiopulmonares, [405-406](#)
Barreira de filtração, do capilar glomerular, [586-588](#), [587f](#), [593-594](#), [594q](#), [594f](#)
Barreira hematoencefálica, [62](#), [63q](#), [492](#)
no fluxo sanguíneo cerebral, [377](#), [377f](#)
Barreira hematotesticular, [790](#), [791f](#)
Barreira mucosa gástrica, [536](#), [537f](#)
Basófilos, [734](#)
Bastonetes, [127](#), [130-131](#), [130f](#)
contrastes nos, [134-135](#)
Batimento prematuro
contração ventricular no, [395](#), [396f](#)
fraqueza do, [395](#)
“Beija e corre”, [91](#), [91f](#)
Bevacizumab (Avastin®), [35q](#)

Bexiga urinária, [582-583](#)

controle autônomo da, [234-235](#), [235f](#)

Bicamada lipídica, da membrana plasmática, [2-3](#)

Bicarbonato (HCO_3^-)

no estômago, [532-533](#)

novo, formação de, [677-679](#), [678f](#)

participação na alça de retroalimentação negativa, [544f](#)

processamento renal do, [604t](#)

reabsorção de, ao longo do néfron, [673-674](#), [673f](#)

secreção de, [533](#), [556f](#)

Bigorna, [145](#)

Bile, [546](#), [572](#)

constituintes da, [573-574](#)

entrada de soluto da, [573-574](#), [574f](#)

formação de, [572-577](#)

hepática, [572](#)

modificação da, nos ductos, [575](#), [575f](#)

na vesícula biliar, [571](#), [575-576](#), [575f-576f](#)

secreção de, [572-577](#)

Bilirrubina

conjugada, [573-574](#)

excreção hepática da, [576](#)

formação da, [576-577](#), [577f](#)

medição da, [579](#)

não conjugada, [577](#)

no plasma, [577](#)

Bilirrubina e, [576-577](#), [577f](#)

Biliverdina, [576-577](#)

Biópsia por aspiração com agulha fina, de nódulos da tireoide, [758q](#)

Blastocisto, [819](#), [820f](#)

Bloqueio atrioventricular (AV) completo, [319](#), [421q](#)

Bloqueio atrioventricular (AV), completo, [421q](#)

Bloqueio AV de primeiro grau, [319](#), [327q](#), [327f](#)

Bloqueio AV de segundo grau, [319](#), [327q](#), [327f](#)

Bloqueio AV de terceiro grau, [319](#), [327q](#), [327f](#)

Bloqueio capilar alveolar, [477](#)

Bloqueio do receptor (-adrenérgico, [370](#)

Bloqueios na condução atrioventricular (AV), [326](#), [327f](#)

Bloqueio unidirecional, [321](#)

Boca, [511](#), [521](#)

Bócio, [743](#), [759](#), [760f](#)

Bolsa nuclear, [165](#)

Bomba cardíaca, [330-343](#)

Bomba de exportação de sais biliares (BSEP), [570t](#), [572](#)

Bomba-oxigenadora, [410-411](#), [412f](#)
Borda em escova, das células do túbulo proximal, [583-584](#)
Bordetella pertussis, [47q](#)
Bradycardia, [326](#), [421q](#)
Bradicinesia, [197](#)
Bradicinina
 células endoteliais e, [508](#)
 efeito sobre a TFG e o FSR, [598t](#), [599-600](#)
Bronquiolite, [438q](#)
Bronquíolo(s), [435-438](#), [438t](#)
Bronquíolos respiratórios, [436](#), [438t](#), [439f](#)
Bronquíolos terminais, [436](#), [438t](#)
Brônquio(s), [435-438](#), [438t](#)
Brônquios segmentares, [436](#)
Bronquite crônica, [438q](#)
Bronquite crônica, [498-499](#)
Bulbo, [59f](#), [60](#), [60f-61f](#), [61t](#)
 função cardíaca e, [388](#)
 vasoconstrição periférica, [402](#)
Bulbo olfatório, [157](#), [434](#)
Bulbos (glândulas) vestibulares, [814-815](#)

C

C27 desidroxilase, [572](#)
Cadeias de acil graxo, [4](#), [4f](#)
Cadeias leves regulatórias, do músculo esquelético, [246](#)
Calbindina-D9K, [727-728](#)
Cálcio-ATPase de membrana plasmática (PMCA), [727-728](#)
Cálcio-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA), [250](#), [272-273](#)
 hormônios tireóideos e, [761](#)
Cálcio (Ca^{++}), [658-663](#), [722](#)
 absorção de, [727-728](#), [728f](#)
 desempenho miocárdico e, [395](#), [395f](#), [397-398](#), [397f](#)
 distribuição do, [658-659](#), [659f](#)
 e função pancreática, [546](#)
 entrada, como sinal para a liberação de transmissor, [87-88](#), [89f](#)
 excitabilidade nervosa e muscular e, [659f](#)
 excreção, urinária, regulação da, [662-663](#), [663t](#)
 força contrátil e, [397](#), [397f](#)
 homeostase do, [657-667](#), [660f](#), [661q](#), [663q](#)
 intracelular, [22-23](#), [23f](#), [273](#), [274f](#)
 metabolismo, regulação fisiológica integrada do, [731](#)
 na fisiologia celular, [722](#)
 no transporte axonal, [55-56](#)
 regulação hormonal do, metabolismo, [722-732](#)

Cálcio intracelular, para o músculo cardíaco, [273](#), [274f](#)

Calcitonina, [727q](#), [753](#)

- receptor, [727q](#)

Calcitriol, [582](#), [722](#)

Cálculos biliares, [576q](#)

Caldesmona, [283](#)

Cálice maior, [582-583](#), [583f](#)

Cálice menor, [582-583](#), [583f](#)

Calmodulina (CaM), [47](#)

Calponina, [283](#)

Camada de células ganglionares, da retina, [130](#)

Camada de fibras ópticas, da retina, [130](#)

Camada de líquido periciliar, [498](#), [499f](#)

Camada fotorreceptora, [129-130](#)

Camada granular externa, do neocórtex, [210](#)

Camada granular interna, do neocórtex, [210](#)

Camada molecular, [191](#)

- do neocórtex, [210](#)

Camada mucosa (gel), [498-500](#), [499f](#)

Camada multiforme, do neocórtex, [210](#)

Camada muscular circular, [512f](#)

Camada muscular longitudinal, [512f](#), [513](#)

Camada piramidal interna, do neocórtex, [210](#)

Camada plexiforme externa, da retina, [130](#)

Camadas corticais, citoarquitetura das, [210](#)

Camadas musculares, no trato gastrointestinal, [512f](#), [513](#)

Câmaras cardíacas, [334](#)

Campo receptivo centro ON-periferia OFF, [135](#), [136f](#)

Campo(s) receptivo(s), [80-81](#)

- do sistema auditivo central, [150](#)
- propriedades do, [110-113](#), [112f](#)

Campos receptivos binaurais, [150](#)

Canais arteriossinusoidais, [367-368](#)

Canais de água, [6](#), [6q](#)

- por osmose, [14f](#)

Canais de cálcio

- rianodina, hormônio tireóideo e, [761](#)
- voltagem dependentes, [705](#)

Canais de cálcio do tipo T, no platô do potencial de ação, [307](#)

Canais de Lambert, [454](#)

Canais de potássio (K⁺), [70-74](#)

- no transporte vetorial, [29-30](#)
- regulados pela ACh, [387](#)
- sensíveis ao ATP, [705](#)

Canais de potencial receptor transitório (TRP), [400q](#)

Canais de sódio (Na^+), [70-73](#)
acionado por voltagem, [70](#), [71f](#)

Canais iônicos ativados por ligantes, [39](#), [39t](#), [40f](#), [42](#)
nos potenciais pós-sinápticos, [91-92](#)

Canais voltagem dependentes, nos potenciais pós-sinápticos, [91-92](#)

Canal anal, anatomia do, [561f](#)

Canal arterial patente, [384q](#)

Canal auditivo, [144](#)

Canal auditivo externo, [144](#)

Canal de cálcio do tipo L voltagem dependente, [271-272](#)

Canal de Ca^{++} regulado pelo inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3), [283](#)

Canal de Ca^{++} voltagem dependente, [705](#)

Canal de sódio, no transporte vetorial, [29-30](#)

Canal de sódio voltagem dependente (Na_v 1,5), [311q](#)

Canal endocervical, [814](#)

Canalículo, bile, [570f](#), [571](#)

Canalículo biliar, [570f](#), [571](#)

Canalículos secretores, [531-532](#)

Canal(is) iônico(s), [6-7](#), [7f](#)
e comportas, [70](#), [71f](#)

Canal(is) semicircular(es), [153-154](#), [154f](#)

Canal receptor transitório, [292q](#)

Câncer de colo intestinal, [562q](#)

Câncer de mama invasivo (IBC), [827q](#)

CAP1 (prostatina), [615-617](#)

Capacidade pulmonar total (TLC), [448-449](#)

Capacidade residual funcional (FRC), [448-451](#)

Capacidade vital forçada (FVC), [458](#)

Capacidade vital (VC), [448-449](#)

Capacitância (C), [356-357](#)

Capilar(es) glomerular(es), [583](#), [584f](#), [587f-588f](#)

Capilares peritubulares, [583](#)

Capilar(es), propriedades funcionais dos, [359-360](#)

Cápsula glomerular, [583-584](#), [584f](#)

Captação de iodo radioativo (RAIU), [758q](#)

Carboidrato hidrolases da borda em escova, [548t](#)

Carboidrato(s)
captação de, [548-549](#)
digestão de, [547-548](#)
metabolismo de, [547-549](#)
metabolismo hepático de, [568](#)
para a contração, do músculo esquelético, [259](#)

Carboxi-hemoglobina, [484-485](#)

Cárdia, região do estômago, [530f](#), [539](#)

Cartilagem aritenóidea, [434-435](#)

Catarata(s), congênita, cirurgia para a, [224q](#)

Catecolaminas, [689](#), [699](#), [709-710](#)

ação das, [762](#)

ações fisiológicas das, [769-771](#), [771t](#), [772f](#)

catecol-O-metiltransferase (COMT), [771](#)

cavéolas, das células do músculo liso, [283](#)

desempenho miocárdico e

durante a fase de jejum do metabolismo, [703](#), [704f](#)

e potássio, [649](#)

e secreção de glucagon, [709](#)

estrutura das, [692f](#)

hemorragia e, [429](#)

mecanismo de ação das, [768-769](#)

metabolismo das, [771](#)

peptídeo liberador de CCK, [545](#)

química das, [692](#)

reabsorção das, [619](#)

resposta simpatoadrenal das, [771](#)

secreção das, [770f](#)

síntese de, [767-768](#), [770f](#)

Cátions orgânicos, secreção de, no túbulo proximal dos rins, [610-612](#), [610q](#), [612f](#)

Cavidade abdominal, [447](#)

Cavidade antral, [801](#)

Cavidade nasal, [434](#)

CD2-AP, [588](#), [588q](#), [589f-590f](#)

Ceco, [542f](#), [559](#)

Cefalização, [127](#)

Célula bipolar, [54f](#)

Célula da oliva inferior, [54f](#)

Célula nervosa pré-ganglionar, [516](#)

Célula pré-sináptica, [53f](#)

Célula(s)

composição iônica das, [22-23](#), [22t](#)

eucarióticas

função, princípios da, [2-16](#)

manutenção da homeostase das, [22-27](#)

nervo, [ver Neurônio\(s\)](#)

Células acinares, [521-522](#), [525q](#)

produtos pancreáticos das, [544q](#)

transporte iônico nas, [524](#), [524f](#)

Células acinares pancreáticas

produtos das, [544q](#)

receptores das, [546](#), [546f](#)

Células alfa, [704](#)

Células beta, insuficiência das, [718q](#)

Células C, [753](#)

Células caliciformes, [498-499](#)

Célula(s) candelabro, [191](#)

Célula(s) ciliada(s), [500](#)

do oviduto, [810](#)

Células clara, [498-499](#)

Células cromafins, [766](#), [768f](#)

Células da glia, [58q](#)

Células de Be , [175](#), [211](#)

Células de faixa dinâmica amplo, [120](#), [120f](#)

Célula(s) de Golgi, [54f](#)

Células de Kupffer, [569](#), [570f](#)

Célula(s) de Lugaro, [191](#)

Células de Müller, [130](#)

Células dendríticas, [505](#)

Célula(s) de Purkinje, [54f](#)

Células de Renshaw, [168-169](#), [174](#), [175f](#)

Células de Schwann, [56-58](#), [57f](#), [58q](#), [64](#)

Célula(s) de Sertoli, [788](#), [789f](#), [790](#), [791f](#)

função da, regulação da, [795](#)

Célula(s) do cúmulo, [802](#), [802f](#)

Células do ducto pancreático

secreção, [543](#)

transporte de íons nas, [544f](#)

Células do tipo enterocromafin (ECL), [515](#), [530](#)

Célula(s) endotelial(is), efeito sobre a TFG e o FSR, [601](#), [601f](#)

Células enterocromafins, [560](#)

Células enteroendócrinas (CEE), [512-514](#), [514f](#)

Células ependimárias, [56f](#), [58](#)

Células epiteliais da superfície do ovário, [797-799](#)

Célula(s) epitelial(is), [506-507](#), [ver também Transporte vetorial](#)

tipo I e tipo II, [437-438](#), [439f](#)

transporte

e homeostase dos líquidos corporais, [18-19](#)

estrutura do, [27-29](#), [28f](#)

função do, [27](#)

junção de adesão, [27](#)

membrana apical da, [27](#), [29f](#)

membrana basolateral do, [29](#)

perfil elétrico, [32f](#)

superfície ovariana, [797-799](#)

Células esteroideogênicas, [693-694](#), [694f](#), [716](#)

Célula(s) estrelada(s), [208-210](#)

hepática, [570-571](#), [570f](#)

Célula(s) eucariótica(s), [2-8](#), [3f](#)
componentes e compartimentos, função primária da, [3t](#)

Célula(s) folicular(es), [799-800](#)

Células ganglionares da retina, [138](#)
propriedades das, [137t](#)

Células gliais da retina, [130](#)

Célula(s) granular(es), [54f](#), [192](#), [210](#)
do córtex cerebelar, [157](#)

Célula(s) granular(es), do aparelho justaglomerular, [586f](#), [589-590](#)

Célula(s) granulosa-luteínica(s), [806](#)

Célula(s) granulosa(s), [799-800](#), [801f](#), [804](#), [804f](#)

Células I, [545](#)

Células imunes adaptativas, [501-502](#), [504t](#)

Células intercaladas
do sistema do túbulo coletor, [584](#), [585f](#)
do túbulo coletor, [615](#), [616f](#)
secreção de potássio pelas, mecanismo celular de, [651-653](#), [652f](#)

Células intercaladas α , [674](#)
e potássio, [653](#)

Células intercaladas β , [674](#)
e potássio, [653](#)

Células intersticiais de Cajal (ICC), [537](#), [537f](#)

Células intersticiais de Leydig, [788](#)

Células intersticiais de Leydig, [790-792](#), [792f-793f](#)
função das, regulação da, [794-795](#)

Células L, [705-706](#)

Células linfoides, adaptativas especializadas, [502-504](#)

Células linfoides inatas (ILC), [501-502](#), [504-506](#)

Células M, [137-138](#)

Célula(s) marca-passo, característica principal da, [316](#)

Células meníngeas, [58q](#)

Células mesangiais, [588](#), [588f](#)

Células mesangiais extraglomerulares, [586f](#), [588](#)

Célula(s) miocárdica(s), [330-331](#), [331f](#)

Célula(s) mioepitelial(is), nas glândulas mamárias, [825](#)

Células mitraais, no bulbo olfatório, [159](#)

Células mucosas, [498-499](#), [500t](#)
das glândulas salivares, [521-522](#), [522f](#)

Células multirreceptivas, [120](#), [120f](#)

Células NK, [506](#)

Células nociceptivas específicas de alto limiar, [120](#), [120f](#)

Células P, [137-138](#)

Células parafooliculares, [753](#)

Célula(s) parietal(is)
estimulação da, [533-534](#), [534f](#)

- regulação da, [535](#), [536f](#)
- ultraestrutura da, [531-532](#), [532f](#)
- Células pépticas, [530](#)
- Células pilosas externas, [146](#)
- Células pilosas vestibulares, [151](#)
- Células pilosas vestibulares, polarização funcional das, [153f](#)
- Células piramidais gigantes de Be , [175](#)
- Célula(s) piramidal(s), [54f](#), [208-210](#)
- Células pós-sinápticas, [53f](#)
- Células precursoras gliais, [58q](#)
- Célula(s) pré-decidual(is), [812-813](#)
- Células principais
 - das glândulas paratireoides, [723](#), [723f](#)
 - do sistema de túbulos coletores, [584](#), [585f](#)
 - do túbulo coletor, [615](#), [616f](#)
 - secreção de potássio pelas, mecanismo celular de, [651-653](#), [652f-653f](#)
- Células principais (gástricas), [530](#)
 - estimulação das, em resposta a uma refeição, [531t](#)
- Células principais (glândula paratireoide), [723](#), [723f](#)
- Células proliferativas, [716](#)
- Células S, [543](#)
- Células satélites, [58](#)
- Célula(s) secretora(s), do oviduto, [810](#)
- Células secretoras superficiais (caliciformes), [498-499](#)
- Células serosas, [498-499](#), [500t](#), [522f](#)
- Célula(s) tecal(is), [801](#)
- Células tronco intestinais, [513](#)
- Células tubulares, [521-522](#), [525q](#)
 - transporte de íons nas, [524](#), [525f](#)
- Células W, [137-138](#)
- Centro da deglutição, [524](#)
- Centro de controle respiratório, [490-492](#), [491f](#)
- Centro hipotalâmico, e apetite, [715f](#)
- Centrossoma, [819](#)
- Cerebelo, [59f-60f](#), [60](#), [61t](#), [155](#)
 - controle motor pelo, [185-194](#)
 - divisões anatômicas do, [189f-190f](#)
- Cérebro, [59f](#), [61](#)
 - fluxo sanguíneo periférico e, [406](#)
- Cerume, [144](#)
- Cetoacidose diabética, [682q](#)
- Cetuximab (Erbitux®), [35q](#)
- Choque hemorrágico, [427](#)
 - insuficiência cardíaca e, [430](#), [430f](#)
 - vasoconstrição no, [403q](#)

Cicatriz glial, [64](#)

Ciclo cardíaco, [336-339](#)

relação pressão-volume no, [338-339](#), [338f-339f](#)

Ciclo das pontes cruzadas, [252-254](#), [254f](#)

Ciclo da ureia, [577](#), [578f](#)

Ciclo de Krebs-Henseleit, [577](#)

Ciclo fluxo-volume, [459](#), [459f](#)

Ciclo menstrual

colo do útero no, regulação hormonal durante o, [814](#)

endométrio no, regulação hormonal durante o, [812-813](#)

fase folicular do, [807](#)

fase lútea do, [807](#)

genitália externa no, regulação hormonal durante o, [815](#)

muco cervical no, regulação hormonal do, [814](#)

oviduto na, regulação hormonal durante o, [810](#)

regulação do, [807-809](#), [808f-809f](#)

vagina na, regulação hormonal durante o, [814](#)

Ciclo-oxigenase (COX), [48q](#)

Ciclos de pressão-volume do ventrículo esquerdo, [338-339](#), [339f](#)

Ciclo sono-vigília, [216](#), [216q](#)

Cílios, [29](#), [30f](#), [499f](#), [500](#)

das células principais, [584](#), [585f](#)

móveis, [29](#)

não móveis, [29](#)

Cimetidina, [612q](#)

Cinesina, [55-56](#)

Circuito arterial, alta pressão, sensores de volume no, [638](#)

Circuito cardiopulmonar, baixa pressão, sensores de volume no, [638](#)

Circuito cardiovascular, [301](#), [302f](#)

Circuito de Papez, [214](#)

Circuitos subjacentes ao movimento de perseguição, [203](#)

como movimento ocular, [199](#)

vias do movimento de perseguição, [205f](#)

Circulação, [301-303](#)

circuito cardiovascular na, [301](#), [302f](#)

no coração, [301](#)

nos vasos sanguíneos, [301-303](#), [302f](#), [303t](#)

Circulação brônquica, [441](#)

Circulação cerebral, [376-379](#)

regulação da, [377-379](#)

barreira hematoencefálica na, [377](#), [377f](#)

fatores locais na, [378-379](#), [378f](#), [379q](#)

fatores neurais na, [377-378](#)

Circulação coronariana, [367-373](#)

diminuída, efeitos da, [372](#)

- fatores que influenciam a, [368-372](#)
 - físicos, [368-370](#), [369q](#), [369f-370f](#)
 - metabólicos, [371-372](#), [371f-372f](#)
 - neurais e neuro-humorais, [370-371](#), [370f](#)
- vasos na, anatomia funcional dos, [367-368](#), [368f](#)
- Circulação coronariana colateral, [372-373](#)
- Circulação cutânea, [373-375](#), [373q](#), [374f](#)
 - cor da pele na, [375](#)
 - regulação da, [373-375](#)
 - fatores neurais na, [373-374](#), [374q](#), [374f](#)
 - temperatura na, [374-375](#)
- Circulação do músculo esquelético, [375-376](#)
 - regulação da, [375-376](#)
 - fatores locais na, [376](#), [376f](#)
 - fatores neurais na, [375-376](#), [376f](#)
- Circulação entero-hepática, [546-547](#), [547f](#), [572-573](#), [574f](#)
- Circulação esplâncnica, [569](#), [569f](#)
- Circulação fetal, [382-384](#)
 - alterações na, ao nascimento, [382-384](#), [382q](#), [384q](#)
 - diagrama esquemático da, [383f](#)
 - intrauterina, [382](#)
- Circulação hepática, [380-382](#)
- Circulação intestinal, [379-380](#)
- Circulação periférica, regulação da
 - autorregulação da, [400-401](#), [400q](#)
 - equilíbrio entre fatores extrínsecos e intrínsecos na, [407](#), [407q](#), [408f](#)
 - extrínseca, [402-407](#)
 - intrínseca ou local, [400-402](#), [400q](#)
 - mediada pelo endotélio, [401](#)
 - metabólica, [401-402](#)
 - miogênica, [400-401](#), [400q](#), [400f](#)
- Circulação portal, [512](#)
- Circulação pulmonar, [301](#), [438-441](#)
 - volume sanguíneo na, [303t](#)
- Circulação sistêmica, [301](#)
 - volume sanguíneo na, [303t](#)
- Cirrose, [571q](#)
- Cirurgia bariátrica, [542q](#)
- Cisteinúria, [551q](#)
- Cisternas terminais, do músculo esquelético, [243-244](#), [244f](#)
- Cisterna subaracnóidea(s), [62](#)
- Citocinesia incompleta, [788](#)
- Citocromo P450, [569](#)
 - CYP11A1, [771-773](#), [774f-775f](#), [781f](#), [804](#)
 - CYP11B1, [774f-775f](#)

CYP17, [774f-775f](#), [790-792](#), [793f](#)
CYP19, [792](#), [793f](#), [803f](#), [ver também Aromatase](#)
CYP21B, [774f-775f](#)
na esteroidogênese, [774q](#)
Citoesqueleto
das células eucarióticas, [3t](#)
do músculo liso, [283-284](#), [284f](#)
Citoplasma, das células eucarióticas, [2](#)
Citosol, [3t](#)
Citotrofoblastos, [819](#)
Clatrina, [8-9](#), [9f](#)
Claudicação intermitente, [402q](#)
Claudina-16 (CLDN16), [661q](#)
Claudinas, [28q](#), [614q](#)
Clitóris, [810f](#), [814-815](#)
Cloreto (Cl⁻)
processamento renal do, [604t](#)
secreção de, [532-533](#), [532f](#), [554-555](#), [555f](#)
Cloreto de potássio, perda de, [26](#)
Clorpromazina, [101q](#)
Clostridium tetani, [56q](#)
Coagulação do sangue, aberrações na, [431](#)
Cobalamina, absorção da, [530](#)
Cóclea, [146](#)
fibras nervosas da, [148-150](#), [149f](#)
mapa tonotópico da, [149f](#)
Codificação de frequência, no potencial de ação, [81](#)
Codificação sensorial, no potencial de ação, [81-82](#), [82f](#)
Coeficiente de difusão (D), [10](#)
Coeficiente de filtração capilar, [366](#)
Coeficiente de partição, [10](#)
Coeficiente de reflexão (σ), [15](#), [363-365](#)
Coeficiente de ultrafiltração, [594](#)
Coeficiente osmótico, [15](#)
Coito interrompido, [827q](#)
Colangiocito(s), [571](#), [575](#), [575f](#)
Colecalciferol, [725-726](#), [726f](#)
Colecistoquinina (CCK), [515](#), [515t](#), [542](#), [545](#), [576](#)
como hormônio da saciedade, [542q](#)
liberação controlada da, [545f](#)
Colestase familiar intra-hepática progressiva, tipo II, [572q](#)
Colesterol
estrutura do, [693](#), [693f](#)
excreção de, [573](#)
homeostase, ácido biliar e, [573](#), [574f](#)

- na membrana plasmática, [5](#), [9q](#)
- na síntese de ácidos biliares, [572](#), [573f](#)
- na síntese de hormônios esteroides, [693](#), [693f](#), [771](#)
- nos ácidos biliares, [575-576](#), [576q](#)
- síntese de, [568](#)
- Colesterol 7 α -hidroxilase, [572](#)
- Colesterol éster hidrolase, [778](#)
- Colículo, [61f](#)
- Colículo inferior, na via auditiva, [150](#)
- Colículo superior, [143](#)
- Colo do útero, [797](#), [810-811](#), [810f](#), [814](#)
 - óstio do útero, [814](#)
 - óstio histiológico interno do útero, [814](#)
- Coloide, no folículo tireóideo, [753](#), [755f](#)
- Colo intestinal, [511](#), [512f](#)
 - epitélio do, [513f](#)
 - mecanismo de transporte no, [562-563](#), [563f](#)
 - microbiota, [563-565](#)
 - motilidade
 - padrão de, [560-562](#)
 - respostas, [561-562](#)
 - musculatura do, [560-561](#)
 - regulação da função do, [559-560](#)
 - subdivisões do, [560f](#)
- Colunas de dominância ocular, [139](#)
- Colunas de isofrequência, no córtex auditivo, [150](#)
- Colunas de somação, [150](#)
- Colunas de supressão, [150](#)
- Comando central, e efeitos cardiovasculares do exercício, [422](#)
- Combustível não gliconeogênico, [703](#)
- Comissura anterior, [61f](#), [159](#)
- Comissura hipocampal, [218](#)
- Compensação renal, [680](#), [681f](#)
- Compensação respiratória, [680](#), [680f](#)
- Competência meiótica, do folículo antral, [802](#)
- Complacência arterial, [354](#), [354f](#)
 - no consumo de energia do miocárdio, [354-355](#), [355f](#)
- Complacência arterial (C_a), [410-411](#), [412f](#)
- Complacência pulmonar, [452](#), [453f](#)
- Complacência venosa (C_v), [410-411](#), [412f](#)
- Complexo cúmulo-oócito, [802](#), [809](#)
- Complexo de ácidos graxos sintase (FASN), [711-712](#)
- Complexo motor migratório, [556-557](#), [557f](#)
- Complexo piruvato desidrogenase (PDH), ativação do, [711](#)

Complexos macromoleculares, [311q](#)

Comportas, [6-7](#)

Composto “uterotrópico”, [812](#)

Compressão dinâmica das vias aéreas, [461](#)

Comprimento muscular, detecção de mudanças no, pelos fusos musculares, [166](#)

Comunicação célula-célula, [36-37](#), [36f](#)

- autócrina, [37](#)
- junções comunicantes e, [37](#)
- mecanismos endócrinos de, [37](#), [38f](#)
- mecanismos parácrinos de, [37](#), [38f](#)
- sinalização dependente de contato, [37](#)
- sinalização sináptica, [37](#), [38f](#)

Comunicação inter-hemisférica, [218-220](#), [219f-221f](#), [220q](#)

Comunicações septais atriais, [394q](#)

Concentração do íon hidrogênio (H^+), [486-487](#), *ver também* [pH](#)

- regulação da, [486-487](#)

Concentração miocárdica de cálcio, do músculo liso, [290-294](#), [291q](#), [291f](#)

Concentrações de íons extracelulares, nas células do músculo cardíaco, [305t](#)

Concentrações de íons intracelulares, nas células do músculo cardíaco, [305t](#)

Concentrações iônicas, restauração das, nos potenciais de ação de resposta rápida, [311-312](#), [311q](#)

Concha nasal superior, [434](#), [435f](#)

Condicionamento associativo, [220-221](#)

Condicionamento físico, efeitos cardiovasculares do, [427](#)

Condução atrial, [318](#)

Condução atrioventricular (AV), [318-319](#), [319f-320f](#), [320q](#)

Condução eletrôtônica, [67](#)

Condução passiva, [67](#)

Condução saltatória, [76-77](#), [77f-78f](#)

Condução ventricular, [319-320](#), [320q](#)

Cone axonal, [53f](#), [54](#)

Cones, [127](#), [130-131](#), [130f](#)

Conexina(s), [27-28](#)

Conexon(s), [27-28](#), [86q](#)

Conservação renal, de sal e água, [429-430](#)

Constante de comprimento, [67-68](#)

Constante espacial, [67](#)

Consumo de oxigênio miocárdico, na mensuração do débito cardíaco, [340-341](#)

Consumo de oxigênio, no exercício, [423](#), [423f](#)

Contagem de espermatozoides, [797](#)

Contato célula-célula, do músculo liso, [282-283](#), [282f](#), [284f](#)

Contração atrial, [338](#), [338q](#)

Contração de volume, [637](#)

- excreção de cloreto de sódio com, [644-645](#), [645f](#)

Contração fásica, [288-290](#), [290f](#)

Contração isométrica, do músculo esquelético, [264](#)

Contração isotônica, do músculo esquelético, [264](#)

Contração isovoltáica, na sístole ventricular, [336](#)

Contração pós-extrassistólica, [395](#), [396f](#)

Contração tônica, [288-290](#), [290f](#)

Contracepção de emergência, [827q](#)

Contraceptivo oral masculino, [795q](#)

Contraceptivos orais, para homens, [795q](#)

Contrações de curta duração, [561-562](#)

Contratilidade, [332-333](#), [333f](#)

- índices de, [333](#), [333f-334f](#)

Contratilidade miocárdica

- débito cardíaco e, [410](#), [411f](#)
- hormônios tireóideos e, [760-761](#)
- resposta biológica à, [416](#), [416f](#)

Controle motor

- áreas do sistema nervoso envolvidas no, [161](#)
- consequências comportamentais do dano cerebelar, [187](#), [188f](#)
- córtex cerebelar, [188-193](#)
- núcleos cerebelares, [193](#)
- organização cerebelar, [187-188](#)
- pelo cerebelo, [185-194](#)
- atividade das células de Purkinje no córtex cerebelar no contexto da coordenação motora, [193-194](#), [194f](#)
- pelos núcleos da base, [194-198](#)
- papel dos, [197-198](#)
- visão geral do, [185-187](#)

Controle nervoso

- da frequência cardíaca, [386-392](#), [387f](#)
- do desempenho miocárdico, [396-398](#), [397f](#)

Convulsão(s), [217q](#)

Convulsões epiléticas, [214q](#)

Coração, [301](#)

- anatomia funcional do, [331-336](#)
- acoplamento excitação-contração na, [331-332](#)
- câmaras cardíacas, [334](#)
- índices de contratilidade na, [333](#), [333f-334f](#)
- maquinaria contrátil do miocárdio no, contratilidade e, [332-333](#), [333f](#)
- músculo cardíaco, [331](#)
- valvas cardíacas, [334-336](#), [335f](#)
- desnervação do, [393q](#)
- propriedades elétricas do, [304-312](#)
- volume sanguíneo no, [303t](#)

Coração de atleta, [276](#)

Cor da pele, no volume sanguíneo da pele, oxi-hemoglobina e fluxo sanguíneo, [375](#)

Cordas vocais, [434](#), [435f](#)

Cordotomia anterolateral, [121](#)

Córnea, [127](#)

Cornetos nasais, [434](#), [435f](#)

“Cornificação”, [814](#)

Corno anterior, [161-162](#)

 organização topográfica dos neurônios motores no, [163-164](#)

Coroa radiada, [802](#)

Coroide, [127](#)

Corpo albicante, [806](#)

Corpo caloso, [61f](#), [208](#), [218-220](#), [219f-221f](#)

 na transferência inter-hemisférica, [218](#)

Corpo cavernoso, do clitóris, [815](#)

Corpo cavernoso, do pênis, [788f](#), [797](#)

Corpo ciliar, músculos no, [127-128](#)

Corpo esponjoso, [788f](#), [797](#)

Corpo hemorrágico, [806](#)

Corpo, inervação do, [113](#), [114f](#)

Corpo lúteo, [799f](#), [806](#)

 vias esteroidogênicas no, [805f](#)

Corpo mamilar, [61f](#)

Corpo(s) aórtico(s), [489](#)

Corpo(s) carótico(s), [489](#)

Corpos cetônicos (CC), [702-703](#)

Corpos densos, [282f](#), [283](#)

Corpos neurosecretores, [734](#)

Corpos residuais, [790](#)

Corpúsculo renal, [583-584](#)

Corpúsculos de Meissner, [110-112](#), [111f](#)

Corpúsculos de Nissl, [53](#)

Corpúsculos de Pacini, [110-112](#), [111f](#)

Corpúsculos de Ruffini, [110-112](#), [111f](#)

Corrente de influxo (corrente “curiosa”) (i_f), [317q](#)

Corrente i_K , [315](#)

Corrente pós-sináptica excitatória (CPSE), [92](#), [93f](#)

Corrente transiente de efluxo (i_{to})

 na repolarização precoce, [306-307](#)

 no comprimento do ciclo, [315](#)

Córtex, [60](#)

 atividade elétrica do, [214-215](#), [215f](#)

 cerebral, [61t](#)

 elementos celulares e fibras eferentes do, [191](#)

 microcircuitos do, [191-193](#)

 renal, [582-583](#), [583f](#)

Córtex adrenal, [766](#), [768f](#), [771-782](#)

 fetal, [822](#)

- hormônios do, [688t](#)
- vias esteroidogênicas no, [773f](#), [781f](#), [783f](#)
- zona fasciculada, [766](#), [768f](#), [771-779](#), [772f-775f](#)
- zona glomerulosa, [766](#), [768f](#), [780-782](#), [783f](#)
- zona reticular, [766](#), [768f](#), [779-780](#), [781f](#)
- Córtex agranular, [211](#)
- Córtex auditivo, [150](#)
- Córtex cerebelar, [188-193](#)
 - compartimentos longitudinais do, [188](#)
 - conectividade funcional do, [192f](#)
 - elementos celulares e fibras eferentes do, [191](#)
 - microcircuito do, [191-193](#)
 - sistemas aferentes do, [188-190](#)
 - vista tridimensional do, [191f](#)
- Córtex cerebral, [61t](#), [208-224](#), [209f](#)
 - áreas motoras corticais, [181](#)
 - atividade elétrica do córtex, [214-215](#), [215f](#)
 - atividade em outras áreas motoras corticais do, [184-185](#)
 - conexões das áreas motoras corticais, [183-184](#)
 - controle motor pelo, [179-185](#)
 - fibras aferentes e eferentes do, [211](#)
 - função cardíaca e, [388](#), [392q](#)
 - funções dos lobos do, [212-214](#)
 - lobo frontal, [212-213](#)
 - lobo occipital, [213-214](#)
 - lobo parietal, [213](#)
 - lobo temporal, [214](#)
 - hemisférios do, [60](#), [60f](#)
 - organização somatotópica das áreas motoras corticais do, [181-183](#)
 - potenciais evocados, [215-216](#), [216q](#)
- Córtex cerebral parietal posterior, [180](#)
- Córtex da ínsula, estimulação do, [388q](#)
- Córtex entorrinal, [214](#)
- Córtex estriado, [139-141](#), [140f-142f](#), [211](#)
- Córtex frontal, [180f](#), [214q](#)
- Córtex motor, [ver também Área\(s\) motora\(s\)](#)
 - células, atividade das, [184](#), [185f-187f](#)
 - mapa musculotópico, natureza dinâmica do, [183f](#)
 - neurônios, [184](#)
 - organização musculotópica, esquemas tradicionais e modernos da, [182f](#)
 - primário, [181](#)
- Córtex motor primário, [181](#)
- Córtex motor suplementar, [181](#)
- Córtex olfatório, [159](#)
- Córtex parietal, [214q](#)

Córtex parietal de associação, [213](#)

Córtex pré-piriforme, na via olfatória, [159](#)

Córtex S-I (córtex somatossensorial primário), [117](#)

Córtex somatossensorial, [213](#)

informação no, [115f](#), [117-118](#), [118f](#)

Córtex visual extraestriado, [141-142](#), [142q](#), [142f](#)

Córtex visual primário, [139](#)

Córtices frontais inferiores, de macacos, [214q](#)

Córtices granulares, [211](#)

Córtices parietais inferiores, de macacos, [214q](#)

Corticosteroides, potência de glicocorticoides e mineralocorticoides dos, [776t](#)

Corticosterona, [693t](#), [773f-775f](#), [776t](#), [783f](#)

Corticotrofos, [739-742](#), [741t](#)

Cortisol, [676-677](#), [693t](#), [767q](#)

ações anti-inflamatórias do, [776-777](#)

ações cardiovasculares do, [776](#)

ações fisiológicas do, [776-778](#)

ações imunossupressoras do, [776-777](#)

ações metabólicas do, [776](#)

efeitos psicológicos do, [778](#)

e músculo, ações do, [778](#)

e osso, efeitos sobre, [778](#)

e rim, ações do, [778](#)

e sistemas reprodutores, [777](#)

estrutura do, [693f](#)

e tecido conjuntivo, ações do, [778](#)

e trato gastrintestinal, ações do, [778](#)

metabolismo do, [773-775](#)

transporte do, [773-775](#)

Cortisona, [773-775](#)

Cotransportadores, [7](#)

Cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, nas células acinares, [524](#), [524f](#)

Cotransportador Na^+/P_i (NPT2), [728](#)

Creatinina

Crescimento

hormônio do crescimento e, [751](#), [751q](#)

hormônios tireóideos e, [762](#)

Cretinismo, [762q-763q](#)

Cripta(s), intestinal, [513](#), [513f](#)

Crise addisoniana, [399q](#)

Crise uncinada, [159q](#)

Crista ampular, [151](#)

Crista ampular, [151](#)

Cromatólise, [63](#)

Cromograninas, [692](#)

Cronotropia positiva, [273](#)

Cubilina, [611q](#)

Cúmulo oóforo, [802](#)

Cúpula, [151](#)

Curva da função cardíaca, [410](#)

curva de função vascular em relação à, [415-418](#), [415f](#)

durante o exercício, [425](#), [425f](#)

Curva da função vascular, [410-415](#)

curva da função cardíaca relacionada com a, [415-418](#), [415f](#)

durante o exercício, [425](#), [425f](#)

fatores da, [413-415](#)

Curva de dissociação da oxiemoglobina, [483](#), [483f](#)

Curva de dissociação do dióxido de carbono, [487](#), [487f](#)

Curva de restituição mecânica, [395](#), [396f](#)

Curva de transfusão, sobre a curva de função vascular, [413-414](#), [413f](#)

Curva(s) da função ventricular, [339](#), [394](#), [394f](#), [397-398](#)

Curvas de isovolume, [460f](#)

Curvas de pressão arterial periférica, [355](#), [355q](#), [356f](#)

Curvas de sintonia, [148-150](#)

Curvas de Starling, [339](#)

D

Dano cerebelar, consequências comportamentais do, [187](#), [188f](#)

Débito cardíaco

contratilidade miocárdica e, [415](#), [416f](#)

controle da frequência cardíaca e, [420-421](#), [420f](#)

definição de, [386](#)

dependência da pressão venosa sobre o, [413](#)

fatores que auxiliam o, [421-422](#)

hormônio tireóideo e, [760-761](#), [760f](#)

mensuração do, [339-343](#)

consumo de oxigênio cardíaco e trabalho na, [340-341](#)

eficiência cardíaca e, [341](#), [341q](#)

princípio de Fick na, [339-340](#), [340f](#)

trifosfato de adenosina miocárdico na, [341-342](#), [342f](#)

utilização do substrato na, [342-343](#)

no exercício leve/moderado, [422-424](#), [423f](#)

pressão venosa central e, [413f](#)

regulação do, [410](#), [411f](#)

retorno venoso e, interrelações do, [414-415](#)

Débito de oxigênio, no músculo esquelético, [259](#), [260f](#)

Decapacitação, de espermatozoides, [795](#)

Decibel (dB), [143](#)

Decídua, [821](#)

Decidualização, [821](#)

Defecação, [565](#)

Defeito de organificação, [758q](#), [759f](#)

Defeitos cardíacos congênitos, [420q](#)

Defesa do hospedeiro, [498-501](#)

- deposição de partículas e depuração na, [500-501](#), [501t](#)
- na prática clínica, [499q](#), [501q](#)
- sistema de depuração mucociliar como, [498-500](#)
- sistema imune da mucosa como, [501-506](#)

Deficiência combinada de hormônio hipofisário, [736q](#)

Deficiência da fase lútea, [806](#)

Deficiência das células beta, [718q](#)

Deficiência de α 1-antitripsina, [438q](#)

Degeneração, no tecido nervoso, [63-64](#)

Degeneração Walleriana, [63](#)

Deglutição, [524-526](#), [525q](#), [525f](#)

Deiodinase específica da tironina, [753-754](#), [756f](#)

Deiodinase(s), [753-754](#), [756-757](#), [756f](#)

Dendrito(s), [52-54](#), [53f](#)

Denervação, do músculo esquelético, [262-264](#)

Densidade relativa, [15](#), [15q](#)

Depressão a longo prazo (DLP), [194](#)

Depressão sináptica, [96-97](#)

Depuração da, como medida da TFG, [592](#), [593q](#)

- nível plasmático, como marcador da TFG, [593q](#), [593f](#)
- processamento renal da, [592](#), [592f](#)

Depuração renal, [591-592](#)

Derivações padrão de membros, em eletrocardiografia, [324-325](#), [325q](#), [325f](#)

Derivações precordiais, [325](#)

Dermátomo(s), [113](#), [114f](#)

Derme, hormônios da tireoide e, [762](#)

Derrame pleural, [435](#)

Desempenho miocárdico

- controle nervoso do, [396-398](#), [397f](#)
- controle químico do, [398-399](#)
- gasometria no, [399-400](#)
- regulação do, [386](#), [392-400](#)

 - extrínseca, [396-400](#)
 - induzida pela frequência, [395-396](#), [395f](#)
 - intrínseca, [392-396](#), [393q](#)

Desequilíbrio de difusão, [477](#)

Desidroepiandrosterona (DHEA), [779](#)

Deslizamento da retina, [198](#)

Desmina

- no músculo esquelético, [245](#)

no músculo liso, [283-284](#)

Desmopressina (DDAVP), [628q](#)

Desmossomos, [27](#)

11-Desoxicortisol, [773](#), [773f](#)

11-Desoxicorticosterona, [693t](#)

Desoxicorticosterona, [773f-775f](#), [776t](#), [783f](#)

Desoxicortisol, [785q](#)

Despolarização, [24](#), [75](#), [75f](#)

Despolarização atrial prematura, [328](#), [328f](#)

Despolarização sustentada, [217q](#)

Despolarização ventricular prematura, [328](#), [328f](#)

Despolarizações prematuras, [326-328](#), [328f](#)

Dessensibilização, [42](#)

Desvio da direita para a esquerda, [475](#)

Desvio de cloreto, [485-486](#)

Desvio do eixo direito, [325](#)

Dexametasona, [776t](#)

Diabetes da maturidade com início jovem (MODY), [707q](#)

Diabetes gestacional, [823](#)

Diabetes insípido

- central, [628q](#)
- hipofisário, [628q](#)
- nefrogênico, [630q](#)
- tipo II, nefrogênico, [605t](#)

Diabetes insípido central, [628q](#)

Diabetes insípido hipofisário, [628q](#)

Diabetes insípido nefrogênico, [630q](#)

- tipo II, [605t](#)

Diabetes melito, [718q](#)

- dano glomerular em, [599q](#)
- decorrente da glicotoxicidade, [702q](#)
- tipo, [1](#), [718q](#)
- tipo, [2](#), [718q](#)

Diacilglicerol, [47](#)

Diafragma, [447](#)

- como músculo respiratório, [442](#), [444f](#)

Diafragma da fenda de filtração, [587f](#), [588](#), [590f](#)

Diafragma da sela, [733](#), [735f](#)

Diálise peritoneal, [582q](#)

Diarreia, [564q](#)

Diástase, [337](#), [337q](#)

Diástole, [301](#)

Diástole ventricular, [337-338](#)

Diencefalo, [59f](#)

Diferença de potencial elétrico, [11](#)

Diferença de potencial eletroquímico, [ver Gradiente eletroquímico](#)

Diferença de potencial químico, [11](#)

Diferença de pressão arteriovenosa, [411](#)

2,3-Difosfoglicerato, [484](#)

Difusão, [10-11](#)

no endotélio capilar, [361-367](#), [362f](#)

Difusão de gases, [480-482](#)

Difusão limitada de gases, [481-482](#)

Difusão não iônica, [678](#)

Digestão, [511](#)

no estômago, [535-536](#)

Digestão da borda da escova, [547](#)

Dihidrotestosterona (DHT), [693t](#), [792](#), [793f-794f](#)

1,25-Di-hidroxivitamina D, [724-725](#), [725f](#)

biossíntese da, [725f](#)

e homeostase do cálcio/fosfato inorgânico, [723](#), [728t](#)

receptor, [727](#)

regulação fisiológica do cálcio e fosfato, [723-727](#)

resposta ao desafio hipocalcêmico, [730f](#), [731](#)

24,25-Di-hidroxivitamina D, [725f-726f](#), [726](#)

Dihidroxifenilalanina (DOPA), [767](#)

Diodotirosina (DIT), [755-756](#), [757f](#)

Dilatador da pupila, [127-128](#)

Diluição por hélio, [450q](#), [450f](#)

Dinamina, [8-9](#), [9f](#)

Dineia, [55-56](#)

Dinorfina(s), [102](#), [441-442](#)

Dióxido de carbono (CO₂)

desempenho miocárdico e, [399-400](#)

no fluxo sanguíneo cerebral, [379](#)

produção de, [485](#)

Dipalmitol fosfatidilcolina (DPPC), [453-454](#)

Discinesia, [197](#)

Disco óptico, [127](#), [131](#)

Discos de Merkel, [110-112](#), [111f](#)

Discos intercalados, do músculo cardíaco, [268](#)

Disdiadocinesia, [187](#)

Disforia pré-menstrual (Síndrome pré-menstrual [SPM]), [815](#)

Disfunção erétil (DE), [797q](#)

Dislipidemia, [718q](#)

Dismenorreia, [814q](#)

Dismetria, [187](#)

Dispositivo desfibrilador cardioversor implantável (DCI), [330q](#)

Dispositivos intrauterinos (DIU), [827q](#)

Distrofia muscular de Duchenne, [246q](#), [247f](#)

Distrofina, [246q](#)

Distúrbios ácido-base, [ver também](#) [Acidose](#)

análise dos, [683-684](#)

mistos, [683](#)

resposta aos, [679-680](#)

compensação renal, [680](#), [681f](#)

compensação respiratória, [680](#), [680f](#)

tampões extracelulares e intracelulares, [679-680](#)

simples, [681-684](#), [682t](#)

com compensação, [683t](#)

tipos de, [681-683](#)

acidose metabólica, [681](#)

acidose respiratória, [682](#)

alcalose metabólica, [681-682](#)

alcalose respiratória, [682-683](#)

Distúrbios ácido-base respiratórios, [671](#), [679](#)

Distúrbios de líquidos e eletrólitos, [22q](#)

Diurese, [625](#)

Diurese da água, [631-632](#)

Diuréticos tiazídicos, [661-662](#)

Divisão autônoma do sistema nervoso, [ver também](#) [Sistema nervoso parassimpático](#), [ver também](#) [Sistema nervoso simpático](#)

controle central do, [233-239](#)

bexiga urinária como, [234-235](#), [235f](#)

encéfalo como, [235-239](#)

hipotálamo como, [235-236](#), [236f](#)

para a regulação da ingestão de água, [239](#), [239f](#)

para a regulação da ingestão de alimento e do peso corporal, [237-239](#)

para a regulação da temperatura, [236-237](#)

pupilas como, [234-235](#)

função pulmonar e, [441](#)

hormônios tireóideos e, [762](#)

organização do, [226-230](#), [227f-228f](#)

Divisão parassimpática do sistema nervoso, [227f](#), [229](#), [524](#)

desempenho miocárdico e, [397f-398f](#), [398](#)

frequência cardíaca e, [387](#)

função pulmonar e, [441](#), [442f](#)

trato gastrintestinal e, [517](#), [517f](#)

vasoconstrição periférica e, [403](#)

Divisão simpática do sistema nervoso, [227-229](#), [227f-228f](#)

desempenho miocárdico e, [396-398](#), [397f](#)

frequência cardíaca e, [386](#), [387f](#), [388](#), [388q](#)

função pulmonar e, [441](#), [442f](#)

nos vasos de resistência e capacitância, [402-403](#), [403f](#)

no trato gastrintestinal, [517](#), [517f](#)

vasoconstrição neural e, [402](#)

DLP (depressão a longo prazo), da atividade sináptica, [221](#)

Doença da membrana hialina (HMD), [455q](#)

Doença de Addison, [399q](#) [667q](#) [783q-784q](#)

Doença de Alzheimer, [42q](#)

Doença de Brody, [253q](#)

Doença de Chagas, [233q](#)

Doença de Dent (nefrolitíase ligada ao X), [605t](#)

Doença de Graves, [303q](#) [760q](#)

Doença de Hartnup, [551q](#)

Doença de Hashimoto, [762q-763q](#)

Doença de Hirschsprung, [287q](#) [519q](#) [561q](#)

Doença de Menière, [154q](#) [202q](#)

Doença de núcleo central, [253q](#)

Doença de Paget, [727q](#)

Doença de Parkinson, [198](#)

Doença do motoneurônio superior, [178](#)

Despolarização rápida, gênese da, nos potenciais de ação de resposta rápida, [306](#) [306q](#) [307f](#)

Doença do “pulmão negro”, [501q](#)

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), [526q](#)

Doença glomerular mediada por complexo imune, [589q](#)

Doença inflamatória pélvica, [821q](#)

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), [444q](#) [464](#)

Doença pulmonar obstrutiva(s), [438q](#)

Doença renal em estágio terminal (DRET), [582](#) [582q](#)

Doença renal poliquística, autossômica dominante, [585q](#)

Doença respiratória, determinação da, nos distúrbios ácido-base, [683](#)

Doença(s) endócrina(s), [697q](#) [739f](#)

Doença(s) hepática(s), diagnóstico da, [579](#)

Doenças obstrutivas do pulmão, [449q](#)

Doença(s) pulmonar(s) restritiva(s), [449q](#)

Doenças renais

- avançadas, [652q](#)
- envolvendo proteínas de transporte, [605t](#)

Doença(s) renal(is), [582q](#)

- crônica, [582](#)

Dominância cerebral, [217-218](#)

Dopamina, [100](#) [106](#) [197](#)

- estrutura da, [692f](#)
- síntese de, [767](#)
- funções fisiológicas da, [600](#) [617t](#) [619](#)
- prolactina e, [751](#)
- química da, [692](#)

Dor

- neuropática, [121](#)

- primeira, [119](#)
- referida, [120](#)
- segunda, [119](#)
- sensação de, [118-121](#)
- teoria da comporta, [119](#)
- vias centrais da dor, [119-121](#)
- Dor neuropática, [121](#)
- Dor referida, [120](#)
- DPP-4, inibidores da, [706q](#)
- Drenagem linfática, [512](#)
- Ducto arterioso, [382](#), [383f](#)
- Ducto biliar comum, [571](#), [571f](#)
- Ducto coclear, [146](#)
- Ducto coletor
 - e secreção de potássio
 - aldosterona na, [654-655](#), [654f](#)
 - arginina vasopressina (AVP), [655](#), [655f](#)
 - e K⁺ plasmático, [653-654](#)
 - regulação pela, [651-655](#), [654q](#)
 - reabsorção de HCO₃⁻ pelo, [674](#), [675f](#)
 - reabsorção de soluto e água no, [608t](#), [614-615](#), [616f](#)
- Ducto deferente, [787](#), [788f](#), [795-797](#)
- Ducto ejaculatório, [788f](#), [795-797](#)
- Ducto hepático comum, [571](#), [571f](#)
- Ductos estriados, [521-522](#)
- Ducto(s) hepático(s), [571](#), [571f](#)
- Ductos intercalados, [521-522](#)
- Ducto(s) lactífero(s), [825](#), [825f](#)
- Ducto venoso, [382](#), [383f](#)
- Dúctulos eferentes do testículo, [787](#), [789f](#)
- Duodeno, [511](#)
- Duração do ciclo, efeitos do, na função cardíaca, [314-315](#), [314f](#)
- Dwarf open reading frame (DWORF), [274](#)

E

- E. coli, toxina estável ao calor da, [565q](#)
- Ecossistema microbiano enteral, [563-564](#)
- Ectocérvice, [814](#)
- Edema, [21q](#), *ver também* Edema pulmonar
- Edema periorbital, no hipertireoidismo, [760q](#)
- Edema pulmonar, [418q](#), [637q](#)
- Efeito Bohr, [484](#)
- Efeito cascata, [472](#)
- Efeito de derivação, na somação, [95](#)
- Efeito de Haldane, [487](#)

Efeito de Wolff-Chaikoff, [758q](#)

Eixo adrenal, fetal, [823-824](#)

Eixo encéfalo-intestino, [517-518](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), [740-742](#), [743f](#), [780f](#), [782f](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-fígado, [747f](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, [745f](#), [787](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-ovário, [744](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-testicular, [794-795](#), [795f](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, [743](#), [744f](#), [764](#)

Eixos endócrinos, [687](#), [689f](#), [734-739](#)

- alça de retroalimentação negativa nos, [739f](#)

Ejaculação, [796-797](#)

Ejeção do leite, [826-827](#)

Ejeção, na sístole ventricular, [336-337](#)

Elasticidade, arterial, [351](#), [351q](#), [351f](#), [353f](#)

Elemento de resposta aos androgênios (ARE), [792-794](#)

Elementos da resposta hormonal, [49](#)

Elementos de resposta à vitamina D, [727](#)

Eletrcardiografia (ECG), [322-325](#)

- derivação aVF, [325](#)
- derivação aVL, [325](#)
- derivação aVR, [325](#)
- derivações de membro padrão para o, [324-325](#), [324f-325f](#), [325q](#)
- escalar, [323-324](#), [323f](#)
- níveis plasmáticos de potássio e, [648q](#), [648f](#)

Eletrcardiograma, do paciente tetraplégico, [392q](#), [392f](#)

Eletrcardiograma escalar, na função cardíaca, [323-324](#), [323f](#)

Eletrencefalograma (EEG), [214-215](#), [217q](#), [217f](#)

- dessincronizado, [216](#)
- no ciclo sono-vigília, [216](#)

Eletrólitos

- processamento renal dos, [604t](#)
- secreção e absorção de, no intestino delgado, [553-555](#)

Eletrmiografia (EMG), [164q](#)

Embriogênese, inicial, [819-821](#), [820f](#)

Empiema, [435](#)

Encefalina(s), [102](#), [430-431](#)

Encéfalo

- anatomia do, [59f-61f](#)
- centros autônomos no, [235-239](#)
- hormônios sintetizados no, [688](#)
- metabolismo da glicose no, [700-702](#), [701f](#)

Encefalopatia hepática, [578](#)

Endocérvice, [814](#)

Endocitose, [8-9](#)

- mediada por receptor, [8-9](#), [9f](#)
- Endolinf, [146](#)
- Endométrio, [810-811](#), [811f](#)
 - durante o ciclo menstrual, [812-813](#)
 - fase menstrual do, [812f](#), [813](#)
 - fase proliferativa do, [812](#), [812f](#)
 - fase secretória do, [812-813](#), [812f](#)
 - janela de receptividade, [816-817](#), [817f](#)
- Endomísio, do músculo esquelético, [242-243](#)
- Endopeptidase, [549-550](#)
- Endorfina(s), [102](#)
 - β , [430-431](#)
- Endossalpinge, [810](#)
- Endossoma, [3f](#), [3t](#)
- Endotelina, [598t](#), [599](#)
 - no endotélio capilar, [361](#)
- Endotélio capilar
 - função passiva do, [361-367](#)
 - papel vasoativo do, [360-361](#), [361q](#), [361f](#)
- Endotélio, [ver também Endotélio capilar](#)
 - dos capilares glomerulares, [586-588](#)
- Energia
 - armazenamento da, [717-719](#)
 - gasto de, [25](#), [698](#)
 - metabolismo da, [698-699](#)
 - oferta e demanda de, contínua, [698-699](#)
- Enfisema, [438q](#)
- Enjoo matinal, [821](#)
- Enoftalmos, [234q](#)
- Enterócitos de absorção, [512-513](#)
- Entrada de cálcio operada por estoque (SOCE), [293](#)
- Enzima conversora da angiotensina (ECA), [508q](#), [601](#), [601q](#), [601f](#), [639-640](#)
- Enzima de degradação da insulina (IDE), [705](#)
- Enzimas
 - digestivas, secreção de, [521](#)
 - pancreáticas, [542-543](#)
 - salivares, [521](#)
- Enzimas antibacterianas, [506](#)
- Epidídimo, [787](#), [789f](#)
- Epiglote, [434-435](#), [435f](#)
- Epilepsia, [217q](#)
- Epilepsia psicomotora, [217q](#)
- Epimísio, do músculo esquelético, [242-243](#)
- Epinefrina, [100](#), [699](#), [709-710](#)
 - desempenho miocárdico e, [398](#)

- e glicogenólise, [770-771](#)
- e potássio, [648-649](#)
- estrutura da, [692f](#)
 - síntese de, [767](#)
- fluxo sanguíneo periférico e, [403](#)
- função renal e, [597-598](#)
- hemorragia e, [429](#)
- química da, [692](#)
- regulação da insulina e, [706](#)
- síntese de, [767-768](#), [768f](#)
- Epitélio pigmentado, [129-130](#)
- Epitélio(s)
 - gastrintestinal, [512-513](#), [512f-513f](#)
 - movimento de água através do, [32](#)
 - na árvore traqueobrônquica, [498-499](#), [499f](#)
 - seminífero, [788](#)
- Epitélio seminífero, [788](#), [789f](#)
- Epoxigenase, [47](#)
- Equação de condutância de corda, [24](#)
- Equação de dióxido de carbono alveolar, [469](#)
- Equação de gases alveolares, [468](#)
- Equação de Henderson-Hasselbalch, [487](#), [671](#)
- Equação de Nernst, [11](#)
- Equação de Stokes-Einstein, [10](#)
- Equação do oxigênio alveolar ideal, [468](#)
- Equilíbrio ácido-base, [486-487](#), [671-672](#), [671f](#)
 - e excreção de fosfato, [666-667](#)
 - e potássio, [650](#)
 - e excreção de, [656-657](#), [657f](#)
 - e sistema tampão de HCO_3^- , [670-671](#)
 - papel dos rins na regulação do, [670-684](#), [672q](#), [676q](#), [678q](#), [681q-682q](#)
 - regulação renal do, [581](#)
- Equilíbrio de Gibbs-Donnan, [25](#), [26f](#)
- Equilíbrio de potássio, e secreção de H^+ , [677](#)
- Equilíbrio eletrolítico, regulação renal do, [581](#)
- Equilíbrio energético
 - e leptina, [716-719](#)
 - mecanismos centrais envolvidos no, [719](#)
- Equilíbrio glomerulotubular (G-T), reabsorção e, [620-621](#)
- Equilíbrio hidrostático-osmótico, [365-366](#), [366q](#)
 - distúrbios no, [366](#)
- Ereção, do pênis, [797](#)
- Eritropoiese, [485](#)
- Eritropoietina, [485](#), [582](#), [686](#), [761](#)

Escarro, [500q](#)

Esclerose múltipla, [77q](#)

Escotoma, [139q](#)

Escroto, [787](#), [788f](#)

Esfíncter anal externo, [561](#), [561f](#), [566f](#)

Esfíncter anal interno, [561](#), [561f](#), [566f](#)

Esfíncter(es), [127-128](#)

 gastrintestinal, [511-512](#), [512f](#)

Esfíncter(es) anal(is), [512f](#), [561](#), [561f](#), [566f](#)

Esfíncter esofágico inferior (EEI), [526](#), [526f](#)

 região do estômago, [530f](#), [539](#)

Esfíncter esofágico superior (EES), [526](#), [526f](#)

Esfíncter pilórico, [539](#)

Esfingomielina, [4-5](#), [5t](#)

Esforço físico e metabolismo energético, [698-699](#)

Esôfago, [435f](#), [511](#), [526](#), [526f](#)

Espaço de Bowman, [586](#), [586f-587f](#)

Espaço de Disse, [570-571](#)

Espaço morto anatômico (V_D), [436-437](#), [466-467](#)

Espaço morto fisiológico, [467](#)

Espaço pleural, [447](#)

Espaço(s) alveolar(es), [437-438](#)

Espaço subaracnóideo, no LCE, [62](#)

Espasmo, na motilidade gastrointestinal, [539](#)

Espasticidade, [178](#)

Esperma, densidade do, [787](#)

Espermátide(s), [788](#), [789f-790f](#)

Espermatocitogênese, [788](#)

Espermatócitos primários, [788](#), [789f](#)

Espermatogênese, [788](#), [790f](#)

Espermatogônia, [788](#), [789f](#)

Espermatozoides, [788-789](#), [789f](#)

Espermiação, [789-790](#)

Espermioogênese, [788-789](#), [790f](#)

Espiograma, [458-459](#), [459f](#)

Espirômetro, [448-449](#)

Estado asmático, [458](#)

Estado estável, [17-18](#), [18f](#)

Estado resistente à insulina, [823](#)

Esteatorreia, [565](#)

Esterco bilinas, [577](#)

Esteriocílios, das células pilosas, [146](#)

Esterilidade, em homens, [795q](#)

Esteroides anabolizantes, [262](#)

Esteróide sulfatase, [823](#)

Esteroidogênese, [694](#)

- enzimas da, [774q](#)
- ovariana, [803f](#), [804](#)

Estigma, ovariano, [804](#)

Estimulação parassimpática vagal, na secreção gástrica, [535](#), [535f](#)

Estimulação vagal

- frequência cardíaca e, [387](#), [387f](#)
- no desempenho miocárdico, [398](#), [398f](#)

Estímulo, [77-79](#)

Estiramento, do músculo cardíaco, [274-275](#), [277f](#)

Estiramento pulmonar de adaptação lenta, [494](#)

Estômago, [511](#), [529-530](#), [531f](#)

- antro pilórico do, [530f](#), [539](#)
- cárdia do, [530f](#), [539](#)
- corpo gástrico do, [530f](#), [539](#)
- digestão no, [535-536](#)
- distal, [529](#), [539](#)
- funções do, [530q](#)
- hormônio sintetizado no, [688t](#)
- proximal, [529](#), [539](#)
- relaxamento receptivo do, [539](#)
- refeição, altera características do, [539t](#)
- regiões do, [530f](#), [539](#)

Estradiol, [693t](#)

- biologia do, [815-816](#)
- e osso, [731](#), [815](#)
- 17 β Estradiol, [792](#), [793f](#), [804](#)
- estrutura do, [693f](#)

Estrato basal, do endométrio, [811f](#), [812](#)

Estrato funcional, do endométrio, [811f](#), [812](#)

Estrato granuloso, [801-802](#)

Estresse

- e catecolaminas, [766](#)
- efeitos endócrinos, [689](#)
- e prolactina, [751-752](#)
- resposta ao, cortisol e, [777f](#)
- sistêmico, efeitos endócrinos, [689](#)

Estriado, [194-195](#)

- subdivisão do, em estriossomos e matriz, [197](#)
- substância negra no, [197](#)

Estria occipital (de Gennari), [211](#)

Estrias olfativas mediais, [159](#)

Estria vascular, [146](#)

Estribo, [145](#)

Estriol, [693t](#), [823](#)

Estríola, [154-155](#)

Estriossomos, [197](#)

Estrogênio(s)

deficiência de, [828](#)

e desenvolvimento da glândula mamária, [825-826](#)

metabolismo do, [815-816](#)

na fase proliferativa, do endométrio, [812](#)

no ciclo menstrual, [807](#)

periférico, em homens, [792](#)

placentário, [822-823](#)

química do, [692](#), [693t](#)

secreção de, [824](#)

transporte de, [815-816](#)

“Estrógeno sem oposição”, [813q](#)

Estrona, [804](#)

Estrutura neocortical, variações regionais na, [211](#)

Estruturas tubuloalveolares, [521](#)

Esvaziamento gástrico, no intestino delgado, [541-547](#), [542f](#)

Euvolemia, [413](#), [637](#)

controle da excreção de cloreto de sódio durante a, [641-642](#), [642f](#)

Exame de urina, [611q](#)

Excitabilidade cardíaca, [313-314](#), [314q](#), [314f](#)

Excitação natural, do coração, [315-322](#), [315f](#)

atividade desencadeada na, [321-322](#)

condução atrial na, [318](#), [318q](#)

condução atrioventricular na, [318-319](#), [319f-320f](#)

condução ventricular na, [319-320](#), [320q](#)

nó sinoatrial na, [315-318](#), [316q](#), [316f](#)

reentrada na, [320-321](#), [321q](#), [321f](#)

Excreção ácida renal líquida (EARL), [672](#)

Excreção, pelo trato gastrointestinal, [511](#)

Exendina-4, [542q](#)

Exercício

desempenho, limites do, [426](#)

efeitos cardiovasculares do, [422-427](#), [423f](#), [426f](#)

e potássio, [650](#)

e excreção de, [656-657](#), [657f](#)

intenso, [425-426](#)

leve/moderado, [422-425](#)

músculo esquelético e, [264](#), [264t](#)

recuperação pós-exercício, [426](#)

resposta simpatoadrenal ao, [772f](#)

Exocitose, [9-10](#), [33](#)

constitutiva, [9-10](#)

hormônios liberados pela, [690](#)

Exoftalmia, no hipertireoidismo, [760q](#)

Expansão de volume, [637](#)

 excreção de cloreto de sódio com, [642-644](#), [643f](#)

Expansão do cúmulo, [804f](#), [805](#)

Expiração, músculos da, [442](#)

Expressão gênica, regulação pelas vias de transdução de sinal, [49](#)

Extrassístoles, [326-328](#), [395](#)

Extrassístoles acopladas, [326-328](#)